

**OPTICAL SENSOR****Publication number:** JP2000214083**Publication date:** 2000-08-04

**Inventors:** JORGENSEN GLEN; BARRY DONALD; EDWARDS BRUCE H; FENNELLY JEREMY; O'BRIEN JOHN P; SACCO VICTOR JR; MARTIN ROY E III; SUSSER MARK

**Applicant:** ZYMEQUEST INC**Classification:**

- International:

B04B11/04; A61K35/14; A61M1/02; A61M1/10;  
 A61M1/36; B04B5/04; B04B13/00; C12M1/00;  
 C12M1/34; F04B43/02; F16J15/16; F16L39/00;  
 G01J1/04; G01N21/03; G01N21/27; G01N33/48;  
 G01N35/00; A61M1/02; B04B11/00; A81K35/14;  
 A61M1/02; A61M1/10; A61M1/36; B04B5/00;  
 B04B13/00; C12M1/00; C12M1/34; F04B43/02;  
 F16J15/16; F16L39/00; G01J1/04; G01N21/03;  
 G01N21/25; G01N33/48; G01N35/00; A61M1/02; (IPC1-  
 7); G01N21/27; A61M1/02; C12M1/00; C12M1/34;  
 G01J1/04; G01N21/03; G01N33/48

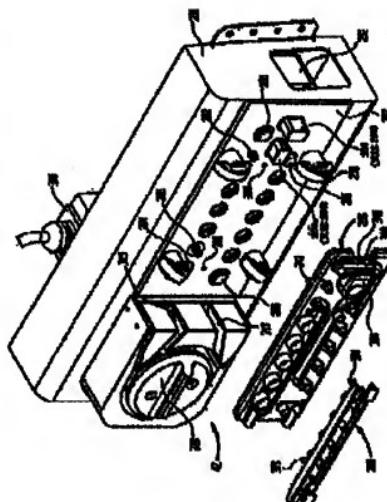
- European: A61M1/36Z; B04B5/04B; B04B5/04C

**Application number:** JP19990367544 19980520**Priority number(s):** US19970047213P 19970520**Also published as:**

WO9852629 (A3)  
 WO9852629 (A2)  
 EP1011752 (A3)  
 EP1011752 (A2)  
 JP2000217904 (A)

[more >>](#)[Report a data error here](#)**Abstract of JP2000214083**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To determine a characteristic of a transferred fluid in a cell-processing system by setting a light source of a selected wavelength, a cuvette constituted as a part of a liquid distribution manifold, a photodetector and a control circuit. **SOLUTION:** The optical sensor used, e.g. in an interactive cell-processing system for processing biological cells such as blood or the like includes a light-emitting device 294 including an LED for emitting lights of, for example, approximately 560 nm and approximately 640 nm, a cuvette 348 communicating with a channel in a distribution manifold 256 and a photodetector 296 including a silicon diode. The light-emitting device 294, the photodetector 296 and a control circuit are arranged in a housing fit to be sterilized with gamma rays or the like, and the cuvette 348 alike is formed of an optical material fit to be sterilized with gamma rays. The cuvette 348 and the fluid distribution manifold may be dispensable. The optical sensor monitors a color and a turbidity of a fluid transferred in the cuvette 348 and detects, e.g. red blood cells in the fluid.



(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-214083

(P2000-214083A)

(43)公開日 平成12年8月4日(2000.8.4)

(51)Int.Cl'	識別記号	F I	チコト(参考)
G 0 1 N 21/27		G 0 1 N 21/27	Z
A 6 1 M 1/02	5 1 0	A 6 1 M 1/02	5 1 0
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A
1/34		1/34	Z
G 0 1 J 1/04		G 0 1 J 1/04	M

審査請求 有 請求項の数13 OL (全38頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-367544  
 (22)分割の表示 特願平10-550633の分割  
 (22)出願日 平成10年5月20日(1998.5.20)  
 (31)優先権主張番号 60/047218  
 (32)優先日 平成9年5月20日(1997.5.20)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

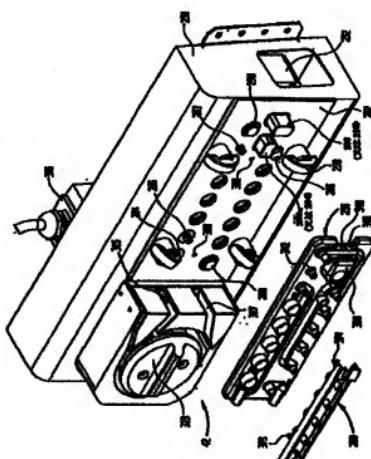
(71)出願人 500004999  
 ザイムクエスト、イング.  
 アメリカ合衆国、01915-8122 マサチューセッツ、ペヴァリィ、スート 436エッジ、カミングス センター 100  
 (72)発明者 ジョルゲンセン、グレン  
 アメリカ合衆国、01752 マサチューセッツ、マールボロ、ペヴァリィ ドライヴ 38  
 (74)代理人 100064447  
 弁理士 関部 正夫 (外13名)

## (54)【発明の名称】 光学式センサ

## (57)【要約】

【課題】 対話式細胞処理システムで使用される光学式センサを提供する。

【解決手段】 光学式センサは、制御回路に接続されている光源であって、少なくとも1つの選択された波長の光を流体に向けて発すべく構築され且つ配置されているものと、流体分配マニホールドの部分として構成されているキュベットであって、流体分配マニホールドは処理の間無菌の流体を移送する幾つかの導管を含んでおり、キュベットは流体を搬送すべく構成され且つ配置されているものと、制御回路に接続されている光検出器であって、光源から発せられ且つキュベットの内側を流れる流体と相互作用した光を検出すべく構成され且つ配置されているものを具備し、制御回路は、キュベット内の流体の特性を、検出された光に基づいて決定すべく構成され且つ配置されている。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 監視すべく且つ生物細胞の処理を管理する制御モジュールにセンサ・データを供給すべく構成されている複数のセンサを含む対話式細胞処理システムであって、前記複数のセンサは前記処理の間無菌の態様で移送される流体の特性を決定するための光学式センサを含んでいる、ものにおいてて使用される、前記光学式センサであって、  
制御回路に接続されている光源であって、少なくとも1つの選択された波長の光を前記流体に向けて発すべく構成され且つ配置されているものと、  
流体分配マニホールドの部分として構成されているキュベットであって、前記流体分配マニホールドは処理の間前記無菌の流体を移送する幾つかの導管を含んでおり、前記キュベットは前記流体を搬送すべく構成され且つ配置されている、ものと、  
前記制御回路に接続されている光検出器であって、前記光源から発せられ且つ前記キュベットの内側を流れる前記流体と相互作用した光を検出すべく構成され且つ配置されているものと、を具備し、  
前記制御回路が、前記キュベット内の前記流体の特性を、前記検出された光に基づいて決定すべく構成され且つ配置されている、光学式センサ。

【請求項2】 前記光源及び前記光検出器が、透過幾何学的配置で配置されている請求項1の光学式センサ。

【請求項3】 前記流体分配マニホールドが、前記光源及び前記光検出器に対して一意的に配置されるべく構成され且つ前記光源及び前記光検出器に対する前記キュベットの位置を一意的に固定すべく配置されている、一体の構成要素を備えている請求項1の光学式センサ。

【請求項4】 前記キュベットが、ガンマ放射を使用する滅菌に適した光学材料で作られている請求項1の光学式センサ。

【請求項5】 前記キュベット及び前記流体分配マニホールドが、使い捨てのものである請求項4の光学式センサ。

【請求項6】 前記光源及び前記光検出器が、赤血球を検出すべく構成されている請求項1の光学式センサ。

【請求項7】 前記複数のセンサが、選択された密度の流体を流体容器から選択的に圧出する装置を制御する圧出センサを更に含んでおり、前記制御回路は、前記装置の圧出作用を一時的に遮断すべく、制御信号を前記圧出センサに供給すべく構成されている請求項1の光学式センサ。

【請求項8】 細胞処理システムにおいて生物細胞を処理する間導管内を無菌の態様で移送される流体の特性を決定する方法であって、

細胞処理システムの動作の間、キュベット内の前記流体を搬送するステップであって、前記流体を流体分配マニ

ホールドは前記処理の間無菌の流体を移送する幾つかの導管を含んでおり、前記導管のうちの少なくとも1つは前記キュベットに永続的に接続されている、ものと、  
光源によって発生される少なくとも1つの選択された波長の光を発するステップと、

前記光源から発せられ且つ前記キュベットの内側を流れ前記流体と相互作用した光を光検出器によって検出するステップと、

前記キュベット内の前記流体の特性を前記検出された光に基づいて決定するステップと、を具備する方法。

【請求項9】 前記生物細胞の前記処理の間に使用される請求項8の方法であって、  
処理化学物質を処理モジュールから圧出するステップと、

前記圧出された処理化学物質を、導管を介して廃棄容器に移送するステップであって、前記導管のうちの少なくとも1つは前記キュベットに永続的に接続されており且つ前記キュベットと連通している、ものと、

前記特性を決定するステップの間ににおいて、選択された流体の存在を検出すると、前記流れを方向転換させるステップと、を具備する方法。

【請求項10】 前記選択された流体が、処理された生物細胞を含んでおり、且つ、前記特性を決定するステップの間ににおいて、前記処理された生物細胞の存在を検出すると、前記処理された生物細胞を細胞容器に移送すべく、前記流れを方向転換させるステップ、を具備する請求項9の方法。

【請求項11】 前記方向転換させるステップが、前記検出された生物細胞を引き戻すべく、前記処理モジュールによって実行される前記圧出を一時的に逆転させることと、前記制御モジュールによって弁を作動させることとを備えている請求項10の方法。

【請求項12】 前記発するステップ及び前記検出するステップが、光を、前記光源から前記光検出器へ前記キュベットを通して透過させることを備えている請求項8の方法。

【請求項13】 前記特性を決定するステップが、前記流体中の赤血球を検出することを備えている請求項8の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の分野】 本発明は、自動化された対話式の細胞処理システムに關し、より具体的には、その細胞処理システムにおいて使用される光学式センサに関する。

## 【0002】

【発明の背景】 細胞処理は、細胞若しくは細胞要素を種々の処理化学物質で処理するステップ、又は、それらを洗浄し、次いで、液相から分離するステップを含む。例えば、輸血用に冷凍赤血球を準備する場合、赤血球は、

う他の血液成分から分離される。プロセス全体が、汚染の危険を最小限に抑える無菌状態で実行されなければならぬ。更に、全血液が、赤血球、白血球、血小板及び血漿のような種々の治療成分であって後に輸血されるものに、分離される。自動化又は半自動化された方法で生物細胞を処理する種々の細胞処理システムがある。これらのシステムは、処理効率を最大にすべく、プロセスを制御し且つオペレータに役立つ種々のセンサ及び弁に接続された制御装置を使用し得る。しかしながら、これらのシステムは、プロセスを、処理された細胞の量若しくはタイプ又は種々の処理条件に基づいて対話式に調節するものではない。

【0003】病院は、輸血用に一定の量の血液の貯蔵を必要とする。供血者が血液を提供した後、地域の血液センターが、ABO式血液型判定、感染症検査、成分製造、及び病院への赤血球の分配を担当する。病院は、A、B、AB、O式の血液型を再度検査し、適切な患者に使用可能な血液ユニットの交差適合試験を行う。O型の血液は万人に輸血ができるので、概してO型血液に対する需要が高く、血液型判定及び適合試験による遅延が許されない緊急事態では、特にそうである。更に、処理された血液は、貯蔵期限が42日と比較的短く、その後は輸血することができない。赤血球の在庫のバランスをとるのは、極めて複雑である。日ごとに、地域の血液センターは、異なる血型に対する需要を、国中の血液センター及び病院取引先で保持されている使用可能な供給量に合わせなければならない。個々の血液ユニットは、需要及び供給における日々の変動に合わせるべく、システム内で常に移動している。実際、個々のユニットは、しばしば、最終的に輸血される前にシステム内で3回から4回移動せられる。採集された各ユニットが最終的に輸血されることをすべく、関係者が最大限に努力しても、全採集ユニットの4%から8%が、輸血前に期限切れになり、廃棄されなければならない。A型、B型又はAB型の血液をO型血液に再現可能に変換する処理システムは、この分野における非常に重要なニーズを満足しよう。O型血液細胞の利用可能性は、赤血球の利用可能性を改善し、42日の期限切れ期間内にユニットを受血者に適合させることができるために期限切れになる赤血球を実質的になし、毎日の需要と供給とを適合させるべく頻繁に血液ユニットを配送し直す必要をなくし、且つ血液型の再検査の必要をなくす。

## 【0004】

【発明の概要】本発明は、無菌環境内に維持される生物細胞を対話式に処理する方法又は装置である。更に、本発明は、A型、B型又はAB型の赤血球を酵素的にO型に変換する優れた手段を提供する。記載されている細胞処理装置及び方法は、輸血又は移植のために、白血球、骨髄細胞、血小板又は血漿のような、他の血液細胞を処理

造において微生物から培養液を分離するのにも使用され得る。各場合において、細胞処理方法又は細胞処理装置は、処理される細胞のタイプ又は細胞の量に基づいて、処理アルゴリズムを調節することができる。更に、細胞処理方法又は細胞処理装置は、処理される細胞の量に關係なく、処理される細胞の均一且つ再現可能な処理条件を保証する。

【0005】一の側面において、無菌環境内に維持される生物細胞を対話式に処理する装置は、供給モジュール、細胞モジュール、処理モジュール、1組の導管、複数の弁、複数のセンサ、及び制御モジュールを含んでいい。供給モジュールは、選択された量の処理化学物質を供給すべく構成され且つ配置されている。細胞モジュールは、処理のために処理モジュールに供給される生物細胞の量を測定する細胞センサを含んでいる。処理モジュールは、前記生物細胞を処理すべく構成され且つ配置されている。導管は、供給モジュールと細胞モジュールとの間の生物細胞及び処理化学物質の移動を制御する。センサは、生物細胞及び処理化学物質の移動を検出すべく構成され且つ配置されている。制御モジュールは、弁、センサ、及び処理モジュールに作用的に接続されている。制御モジュールは、また、データを細胞センサから受けると共に、細胞センサのデータに基づいて生物細胞の移動及び処理を制御し、ここで、モジュールは、細胞の望ましくない汚染を防止すべく構成され且つ配置されている。

【0006】この側面は、以下の特徴のうちの1つ又は幾つかを含み得る。細胞センサは、生物細胞の供給量の重量を計量すべく構成され且つ配置される重量センサを含んでいる。細胞センサは、生物細胞の供給量の体積を測定すべく構成され且つ配置される体積センサを含んでいる。

【0007】制御モジュールは、更に、細胞センサのデータに基づいて処理化学物質の量を計算すべく構成されている。制御モジュールは、更に、細胞センサのデータに基づいて、細胞を処理するアルゴリズムを選択すべく構成されている。

【0008】供給モジュールは、処理化学物質を保持すべく構成され且つ配置される容器を幾つか含んでおり、ここで、処理化学物質の少なくとも幾つかは、液体状態である。処理化学物質は、酵素溶液を含む。処理化学物質は、食塩水を含む。

【0009】処理モジュールは、処理容器であって、処理のためにこの容器に移される処理化学物質及び細胞の量に対してその容積が変化すべく構成され且つ配置されるものを含んでいる。処理モジュールは、遠心機を含むことができる。遠心機は、選択された容積を占めるべく配置される充填液体を受容することにより、その容積を

は、遠心処理の間、処理化学物質又は細胞を選択的に圧出すべく設計された圧出用流体(expressor fluid)であつてよい。処理モジュールは、処理化学物質及び細胞を攪拌し、加熱し、冷却し、又は混合すべく構成されている。

【0010】センサは、光学式センサ、圧力センサ、質量流量計、重量センサ、温度センサ、センサ、体積センサ、密度センサ、粘度センサ、又は電気抵抗センサを含む。

【0011】対話式システムは、更に、材料を導管内で供給モジュールから処理モジュールへ前進させるべく構成され且つ配置されるポンプを含んでいる。

【0012】供給モジュールは、更に、処理モジュールへ移送される処理化学物質のうちの少なくとも1つの量を測定すべく構成され且つ配置される少なくとも1つの供給センサを含むことができる。供給センサは、質量センサ、質量流量計、体積センサ、又は密度センサを含む。

【0013】別の側面は、制御モジュールと、処理モジュールであって、1組の導管によって無菌の態様で細胞モジュールと選択された処理化学物質を供給する供給モジュールとに接続されているものと、処理データを制御モジュールに供給する幾つかのセンサとを具備する細胞処理システムの動作を制御する方法である。この方法は、生物細胞を細胞モジュール内に供給することと、処理のために処理モジュールに供給される細胞の量を測定することと、処理アルゴリズムに従って処理化学物質を供給モジュールに供給することと、細胞の測定された量に基づいて処理化学物質を供給モジュールから処理モジュールへ分配することと、細胞を処理モジュールにおいて処理することと、分配の間及び処理の間、細胞の望ましくない汚染を防止しつつ、処理された細胞を貯蔵することとを含んでいる。

【0014】この方法は、以下の特徴を含み得る。供給モジュールから分配することは、処理化学物質の量を細胞の測定された量に基づいて計算することを含んでいる。処理のために供給される細胞の測定量は、細胞モジュールに供給される生物細胞の量よりも少ないかも知れない。

【0015】別の側面において、生物細胞を無菌環境内において処理する方法は、生物細胞を供給することと、処理のために供給された細胞の量を測定することと、処理アルゴリズムに従って処理化学物質を供給することと、処理化学物質を細胞の測定された量に基づいて分配することと、細胞を処理することと、分配の間及び処理の間、細胞の望ましくない汚染を防止しつつ、処理された細胞を貯蔵することとを含んでよい。

すべく且つ生物細胞の処理を管理する制御モジュールにセンサ・データを供給すべく構成されている複数のセンサを含む、対話式細胞処理システムで使用される。センサは、処理の間に無菌の態様で移送される流体の特性を決定する光学式センサを含む。光学式センサは、光源、光検出器、キュベット及び制御回路を含んでいる。光源は、制御回路に接続されていると共に、流体に向かうる少なくとも1つの選択された波長の光を発すべく構成され且つ配置されている。キュベットは、処理の間に無菌流体を移送する幾つかの導管を含む流体分配マニホールドの一節として構成されており、ここで、キュベットは、流体を運搬すべく構成され且つ配置されている。光検出器は、制御回路に接続されていると共に、光源から発せられ且つキュベットの内部を流れる流体と相互作用した光を検出すべく構成され且つ配置されている。制御回路は、検出した光に基づいてキュベット内の流体の特性を決定すべく構成され且つ配置されている。

【0017】光学式センサは、以下の特徴のうちの1つ又は幾つかを含み得る。光源及び光検出器は、透過幾何学的配置で配置され得る。光源、光検出器及び制御回路は、ハウジング内に閉じ込められている。ハウジングは、ガンマ線又は他の手段で滅菌するのに適している。

【0018】流体分配マニホールドは、ハウジングの直ぐ近くに配置されるべく構成され且つ光源及び光検出器に対するキュベットの位置を一意に規定すべく配置されている、一体の構成要素を含んでいる。

【0019】キュベットは、滅菌に適した光学材料で作られている。キュベットは、ガンマ放射を使用する滅菌に適した光学材料で作られている。キュベット及び流体分配マニホールドは、使い捨てであつてよい。

【0020】光源及び光検出器は、浸式洗浄用に構成され且つ配置されている密封ハウジング内に配置されている。

【0021】光源は、約560nm及び約640nmの光を発すべく構成され且つ配置されている発光ダイオード(LED)を含む。光検出器は、シリコン・ダイオードを含む。光学式センサは、流体中の赤血球を検出すべく配置されている。

【0022】制御回路は、特性決定の精度を向上させるため、短期間に反復測定を実行するように光源及び光検出器を作動させるべく、構成されている。制御回路は、キュベットの配置後に光学式センサの動作を較正すべく構成されている。

【0023】光学式センサは、更に、データを制御モジュールに供給すべく構成されており、もって、導管内を流れる流体の再分配が行われる。

【0024】別の側面は、細胞処理システムで生物細胞を処理する間、無菌の態様で導管内を移送される流体の特性を決定する方法である。この方法は、細胞処理シス

んでおり、ここで、搬送することは、処理の間に無菌流体を移送する数本の導管を含む流体分配マニホールドに流体を分配することを含んでおり、ここで、導管のうちの少なくとも1本は、キュベットに永続的に接続されている。この方法は、また、光源で発生される少なくとも1つの選択された波長の光を発することと、光源から発せられ且つキュベット内を流れる流体と相互作用した光を検出することと、検出した光に基づいてキュベット内の流体の特性を決定することを含んでいる。

【0025】別の側面は、制御モジュールと、処理モジュールであって、1組の導管によって無菌の態様で細胞モジュールと選択された処理化学物質を供給する供給モジュールとに接続正在いるものと、動作中に導管内の細胞及び化学物質の流れを調整する複数の弁を作動させるべく構成されている制御モジュールに処理データを供給する複数のセンサとを具備する細胞処理システムの動作を制御する方法である。この方法は、塩壇を含む処理化学物質を使用することによって処理モジュール内で生物細胞を処理することと、処理化学物質を処理モジュールから圧出することと、圧出した処理化学物質の流れを導管を介して廃棄物容器に移送することを含んでおり、ここで、導管のうちの少なくとも1本は、キュベットに、このキュベットと連通した状態で永続的に接続されている。この方法は、また、光源によって発生された少なくとも1つの選択された波長の光を発することと、光源から発せられ且つキュベット内を流れる流体と相互作用した光を検出することと、検出した光に基づいてキュベット内の流体の特性を決定することと、処理した生物細胞の存在を特性決定の間に検出すると、処理した生物細胞を細胞容器へ移送すべく流れを方向転換させることを含んでいる。

【0026】以上の場合の何れも、以下のうちの1つ又は幾つかを含み得る。発することは、約550nm及び約640nmの光を発生することを含んでおり、方向転換させることは、検出した生物細胞を引き戻すべく、処理モジュールによって実行される圧出作用を一時的に遮断することと、制御モジュールによって弁を作動させることを含んでいる。生物細胞は、赤血球を含む。

【0027】別の側面において、流体を異なる源から異なる移送先へ分配する装置が、提供される。装置は、流体を複数の異なる源から受容し且つ流体をポートから移送先へ分配する。装置は、また、流体を移送先から受容し且つ流体を別のポートから別の移送先へ移送する。

【0028】別の側面において、複数の流体を分配する装置が、提供される。装置は、複数の流体を受容する複数のポートを含んでいる。装置は、複数のポートに連結されている通路と、前記通路に連結されている第1ポートとを含んでおり、第1ポートは、前記複数のポートから第1移送先へ流体を移送し且つ流体を前記第1移送先

先からの前記第1ポートで受容された流体を第2移送先に移送すべく構成されている、前記通路に連結されている第2ポートをも含んでいる。

【0029】別の側面において、第1流体源を受容する第1ポートと、第2流体源を受容する第2ポートと、第1ポートと連通している第1出口と、第2ポートと連通している第2出口とを含んでいるコネクタが、提供される。第1出口及び第2出口は、第1流体及び第2流体を特定の移送先に分配する、装置の第1入口ポート及び第2入口ポートに取着されるべく構成されている。

【0030】別の側面において、第1流体を貯蔵する第1区画と、第2流体を貯蔵する第2区画とを含む、流体を貯蔵する装置が、提供される。

【0031】別の側面において、1つ又は2つ以上の選択された流体材料を流体容器から選択的に圧出する装置が、提供され、ここで、選択された流体材料の各々は、選択された密度を有し、且つ、流体容器は、可撓性壁部及びこの流体容器と密封状態で連通している出口ポートを有する円形のエンクロージャを備えており、これにより、そのエンクロージャ内に収容されている選択流体材料は、出口ポートを通して流体容器から圧出され、装置は、選択された容積の円形の遠心チャンバを有する遠心ロータを具備し、この遠心ロータは、モータ機構によつて中心軸の周りで制御可能に回転可能であり、装置は、更に、中心回転軸と一致する回転軸及び可撓性壁部を有する遠心チャンバ内に配置される円形の拡張可能なエンクロージャを具備し、流体容器は、回転軸を有し且つ遠心チャンバ内に同軸的に受容され得、拡張可能なエンクロージャは、流体容器内に配置される。1つ又は2つ以上の選択された流体材料の各々の密度より大きくなるべく選択された密度を有する圧出用流体の源に密封可能な接続されており、装置は、更に、選択された量の圧出用流体を拡張可能なエンクロージャ内へ及びそのエンクロージャから制御可能に給送するポンプを具備し、流体容器は、遠心チャンバ内に受容され得、装置は、更に、流体容器を遠心チャンバ内に同軸位置で保持する保持機構を具備し、流体容器の可撓性壁部は、拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部と接触する。

【0032】拡張可能なエンクロージャは、ロータの表面に密封可能に取着される可撓性の膜を備えており、もつて、遠心チャンバは、流体容器を受容する第1チャンバと、圧出用流体を受容する第2流体密封チャンバとに分割されている。拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部は、通常、弾性シート材料からなっている。装置は、通常、圧出用流体の密度を選択的に制御する制御機構を有するヒータ機構を更に含んでいる。

【0033】拡張可能なエンクロージャに給送される圧出用流体は、そのより高い密度の経に、拡張可能なエンクロージャ内の円周位置に移動し、この円周位置は、ロ

体容器内の1つ又は2つ以上の選択された流体材料が移動するところの円周位置よりも、中心軸から半径方向外にある。

【0034】流体容器は、通常、第1半径を有し、且つ、第2流体密封チャンバは、通常、流体容器の第1半径と少なくとも等しい第2半径を有し、ここで、第2流体密封チャンバ内に給送される圧出用流体は、第2流体密封チャンバ内の最外側円周位置へと移動し、この最外側円周位置は、ロータが中心軸の周りで駆動可能に回転させられる際に、流体容器内の1つ又は2つ以上の選択された流体材料が移動するところの円周位置よりも、中心軸から半径方向外にある。

【0035】別の側面において、中心軸の周りに制御可能な回転可能な遠心チャンバを有するロータを具備する遠心装置内、各々が選択された密度を有する1つ又は2つ以上の選択された流体材料を、選択された流体材料を収容する流体容器から圧出する方法が提供され、流体容器は、円形のエンクロージャを具備しており、このエンクロージャは、半径と、回転軸と、可撓性壁部と、流体容器と密封可能に連通している出口ポートであって、エンクロージャ内に収容されている選択された流体材料がこの出口ポートを通して流体容器から圧出されることを可能にするものとを有し、方法は、遠心チャンバ内に円形の拡張可能なエンクロージャを形成することを具備し、拡張可能なエンクロージャは、可撓性壁部と、半径と、ロータの中心軸と一致する回転軸とを有し、方法は、更に、流体容器の可撓性壁部が拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部と面するよう、遠心チャンバ内に流体容器を同軸に接することと、選択された流体材料の各々の密度よりも大きい密度を有する圧出用流体を選択することと、拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部が流体容器の可撓性壁部と接触するよう、拡張可能なエンクロージャを拡張するのに十分な量の選択された圧出用流体を拡張可能なエンクロージャ内へ給送することと、給送するステップの前、その後又はその後に、中心軸の周りにロータを駆動可能に回転させることとを具備する。

【0036】別の側面において、流体容器から1つ又は2つ以上の選択された流体材料を選択的に圧出する装置が提供され、選択された流体材料の各々は、選択された密度を有し、流体容器は、円形のエンクロージャを具備し、このエンクロージャは、可撓性壁部と、流体容器と密封可能に連通している出口ポートであって、エンクロージャ内に収容されている選択された流体材料がこの出口ポートを通して流体容器から圧出されることを可能にするものとを有し、装置は、選択された容積の円形チャンバを有する分離ハウジングであって、中心軸を有するものと、分離チャンバ及び可撓性壁部の中心軸と一致する軸を有する、円形チャンバ内に配置される円形の拡張可撓性エンクロージャを備む。

且つ円形チャンバ内に同軸的に受容され得、拡張可能なエンクロージャは、流体容器内に配置される1つ又は2つ以上の選択された流体材料の各々の密度よりも大きくなるよう選択された密度を有する圧出用流体の頭に密封可能に接続されており、装置は、更に、圧出用流体の選択された量を拡張可能なエンクロージャ内へ及びそのエンクロージャから制御可能に給送するポンプを具備し、流体容器は、円形チャンバ内に受容され得、装置は、更に、流体容器を同軸位置で円形チャンバ内に保持する保持機構を具備し、流体容器の可撓性壁部は、拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部と接触する。

【0037】別の側面において、1つ又は2つ以上の選択された流体材料を流体材料から選択的に圧出する装置が提供され、選択された流体材料の各々は、選択された密度を有し、流体容器は、円形のエンクロージャを具備し、このエンクロージャは、可撓性壁部と、流体容器と密封可能に連通している出口ポートであって、エンクロージャ内に収容されている選択された流体材料がこの出口ポートを通して流体容器から圧出されることを可能にするものを有し、装置は、選択された容積の円形の遠心チャンバを有する遠心ロータを具備し、遠心ロータは、モーター機構によって中心軸の周りに制御可能に回転可能であり、装置は、更に、中心回転軸と一致する回転軸及び可撓性壁部を有する、遠心チャンバ内に配置される円形の拡張可能なエンクロージャを具備し、流体容器は、回転軸を有し且つ遠心チャンバ内に同軸的に受容され得、拡張可能なエンクロージャは、圧出用流体の頭と密封可能に接続されており、装置は、更に、選択された量の圧出用流体を拡張可能なエンクロージャ内へ及びそのエンクロージャから制御可能に給送するポンプを具備し、流体容器は、可撓性壁部を有し且つ流体容器の可撓性壁部が拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部と面するように遠心チャンバ内に受容され得、装置は、更に、遠心チャンバの選択された容積よりも小さいため選択された可変の量の1つ又は2つ以上の選択された流体材料で流体容器を充填する機構と、拡張可能なエンクロージャが拡張した際に流体容器を遠心チャンバ内に完全に保持する保持機構とを具備している。

【0038】別の側面において、中心軸の周りに制御可能な回転可能な選択された容積の遠心チャンバを有するロータを具備する遠心装置において、各々が選択された密度を有する1つ又は2つ以上の選択された流体材料を収容する方法が提供され、流体容器は、円形のエンクロージャを具備し、このエンクロージャは、回転軸と、可撓性壁部と、流体容器と密封可能に連通している出口ポートであって、エンクロージャ内に収容されている選択された流体材料がこの出口ポートを通して流体容器から圧出されることを可能にするものとを有し、方法は、選択された容積の円形チャンバを有する分離ハウジングであって、中心軸を有するものと、分離チャンバ及び可撓性壁部の中心軸と一致する軸を有する、円形チャンバ内に配置される円形の拡張可撓性エンクロージャを備む。

とを具備し、拡張可能なエンクロージャは、可撓性壁部及びロータの中心軸と一致する回転軸を有し、方法は、更に、流体容器の可撓性壁部が拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部と面するよう、遠心チャンバ内に円軸的に流体容器を接着することと、装着するステップの前、その間又はその後に、遠心チャンバの選択された容積よりも小さい予め選択された可変の量の1つ又は2つ以上の選択された流体材料で流体容器を充填することと、拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部が流体容器の可撓性壁部と接触するよう、拡張可能なエンクロージャを拡張するのに十分な量の、選択された圧出用液体を拡張可能なエンクロージャ内へ給送することと、給送するステップの間、流体容器を遠心チャンバ内に完全に保持することと、給送するステップの前又はその間、ロータを中心軸の周りに駆動可能に回転させることとを具備している。

【0039】給送するステップは、通常、選択された流体材料の各々の密度よりも大きい密度を有する圧出用液体を予め選択することを含んでいます。方法は、更に、給送するステップの前又はその間、圧出用液体を1つ又は2つ以上の選択された温度に設定することを具備することができる。

【0040】別の側面において、流体容器から1つ又は2つ以上の流体材料を選択的に圧出する装置は、流体容器内に配置された流体材料の温度を、選択的圧出の前に測定するIR温度センサ（例えばIR熱電対）を含んでいます。装置は、流体容器とIRセンサとの間の周囲温度を測定する第2圧出温度センサをも含んでいます。あるいは、第2温度センサは、IRデータを補正すべく、流体材料から発せられる赤外放射の屈折率における変化の特性を決定する別の手段で置換されてもよい。

【0041】別の側面において、中心軸の周りに制御可能に回転可能な、選択された容積の遠心チャンバを有するロータを具備する遠心装置において、遠心装置における別個の処理サイクルの間に、選択された生物細胞材料を一貫して処理する方法が提供され、この方法は、選択された生物細胞材料の処理のため、所定の組成を有する流体材料を選択することと、遠心チャンバ内に円形の拡張可能なエンクロージャを形成することとを具備し、拡張可能なエンクロージャは、可撓性壁部と、ロータの中心軸と一致する回転軸とを有し、方法は、更に、流体容器の可撓性壁部が拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部と面するよう、回転軸、可撓性壁部、及び流体容器と密封的に連通する出口ポートを有する円形の流体容器を、遠心チャンバ内に同軸的に接着することと、装着するステップの前、その間、又はその後に、ある量の選択された生物細胞とある量の選択された流体材料とを所定の比率で流体容器に充填することと、拡張可能なエンクロージャの可撓性壁部が流体容器の可撓性壁部と接触す

る量の選択された圧出用液体を拡張可能なエンクロージャ内に給送することと、給送するステップの間、流体容器を遠心チャンバ内に完全に保持することと、給送するステップの前又はその間、中心軸の周りにロータを駆動可能に回転させることと、装着するステップ、充填するステップ、給送するステップ、保持するステップ、及び駆動可能に回転させるステップを少なくとも1回繰り返すこととを含んでいる。

【0042】ヒーター制御機構は、通常、圧出用液体の温度を自動的に制御するプログラムを含んでいます。圧出用液体は、通常、リザーバを通じて熱交換され、そのリザーバ内で、液体は、制御アルゴリズムに応答して液体へ又はこの液体から熱エネルギーを伝達するある装置と熱接触している。これらの熱装置は、ペルチェ装置、電気抵抗浸漬ヒータ、空冷放熱器、若しくは他の同様の装置、又はこれらのタイプの熱伝達装置の組合せを含み得る。

【0043】別の側面において、改良された回転シールが、生物学的材料を処理する遠心装置で特に使用するための、強化された汚染防止特性をもたらす。シールは、同心的に隔壁されている少なくとも2つの回転シールを備え、シール間の環状空間が、少なくとも1つの無菌チャンバを形成する。同心的に隔壁されている回転シールのうちの1つに漏れが生じた場合、1つ又は2以上の追加のシールが、微生物汚染を低減させ又は防止することによって細胞処理システムの無菌環境を維持すべく作用する。また、無菌環状チャンバは、微生物汚染を低減させ又は防止する第2手段として、気体の無菌供給で加圧される。加圧されたチャンバは、漏れたシールを通して微生物が細胞処理システムの内部に移動するのを防止する障壁として作用する。加圧されたチャンバは、漏れたシールを通じて細胞処理システムの内部からの液体又は粒状物質の移動を低減させ又は防止する障壁としても作用する。

【0044】別の側面において、改良された細胞処理システムが提供され、改良は、細胞処理システムの回転部分と非回転部分との間の複数の環状回転シールを具備する。複数の環状回転シールは、環状回転シール間に少なくとも1つの環状空間を形成する。少なくとも1つの環状空間は、加圧された気体を受容するよう構成され且つ隔壁される。幾つかの実施形態において、複数の環状回転シールは、同心的に隔壁されている複数の環状回転シールを形成する環状密封表面を固定する複数の密封部材を含んでおり、環状回転シールは、少なくとも1つの環状空間を形成する。密封部材のうちの少なくとも1つは、非密封表面内に通路を形成し、その通路は、少なくとも1つの環状空間と気体連通している。好適に、少なくとも1つの環状空間は、気体で加圧される。ある好適な実施形態においては、環状密封表面は、実質的に平面

を画成する本体をも含んでおり、気体ポートは、通路と気体連通している。装置は、環状空間内の気体の圧力を監視するため、気体ポートと連通している圧力センサをも含むことができる。

【0045】別の側面において、シール装置が、提供される。シールは、複数の環状シール部材を含んでいる。第1環状回転シール部材は、複数の同心的に配置されている環状密封表面を画定する密封表面と軸方向の開口とを含んでいる。第2環状回転シール部材は、少なくとも1つの環状密封表面を画定する密封表面と軸方向の開口とを有している。第1環状回転シール部材及び第2環状回転シール部材は、軸方向に整合させられていると共に、環状密封表面は、隔壁で形成されている複数のシールを形成すべく接触状態で置かれている。好適に、環状密封表面は、実質的に平面である。ある実施形態においては、第1密封要素の密封表面は、更に、環状密封表面間に環状空間を画成している。環状密封表面は、隔壁要素によって一体をなすよう隔壁せられ得、隔壁要素は、好適に、弹性ばね要素である。好ましくは、環状密封表面は、セラミック、炭素フェノール樹脂(carbon phenolic)及び同等の炭素複合材料からなる群から選択された材料で形成され、より好ましくは、全ての環状密封表面が、セラミック材料で形成される。他の実施形態においては、第1環状回転シール部材及び第2環状回転シール部材の非密封表面のうちの少なくとも1つが、環状空間と気体連通している通路を画成している。

【0046】シール装置は、第1環状回転シール部材及び第2環状回転シール部材の軸方向開口内に配置されている第1ポートを含む本体をも含むことができる。好適に、第1環状回転シール部材及び第2環状回転シール部材の非密封表面のうちの少なくとも1つが、環状空間と気体連通している通路を画成しており、本体は、通路と連通している気体ポートを含んでいる。シール装置は、また、幾つかの実施形態においては、軸方向の開口を有するベースと、軸方向の開口を画成している頂部を有する処理容器とを含んでおり、ベースは、処理容器の頂部に軸方向に整合させられた状態で装着されると共に、第2環状回転シール部材は、ベースの頂部表面に軸方向に整合させられた状態で装着される。このように組み立てられたシール装置の第1ポートは、処理容器の内部と流体連通している。好適に、第1ポートは、第1環状回転シール部材、第2環状回転シール部材、及びベースの軸方向の開口を通して延していている。本体は、第1ポート、第1環状回転シール部材、第2環状回転シール部材及びベースの軸方向の開口によって画成されている空間と流体連通している流体ポートをも含むことができる。追加の実施形態においては、シール装置は、外部シールドを含んでおり、その外部シールドは、この外部シールドと、本体、ベース、第1環状回転シール部材及び第2環

に、外部シールドは、シールド頂部、シールド底部及びシールド・クランプを備え、シールド頂部は、シールド底部に取り外し可能に装着されており、シールド底部及びシールド・クランプは、重なり合う、内方に向けられている蛇行シールを形成している。ある実施形態においては、シールド底部の直径は、シールド・クランプの直径よりも小さく、シールド底部は、外方に向けられているフランジを有し、シールド・クランプは、重なり合う、内方に向けられているフランジを有している。

【0047】シール装置は、ある実施形態においては、シールド頂部と本体との間に配置される弾性ばね要素をも含んでおり、クランプは、第1位置と、シールド・クランプがベースと係合するところの第2位置との間で移動可能であり、ばね要素は、シールド・クランプが第2位置にある時には圧縮される。

【0048】別の側面において、処理システム内で回転する回転処理容器を密封する方法が、提供される。方法は、処理システムに装着される静止シール部材を供給することを含んでおり、静止シールは、円周方向に隔壁で形成されている複数の環状密封要素を有している。方法は、回転処理容器に装着される回転シール部材を供給することをも含んでおり、回転シール部材は、少なくとも1つの環状密封要素を有している。静止シール部材の密封要素及び回転シール部材の少なくとも1つの密封要素は、回転処理容器と処理システムとの間に回転シールを形成すべく接触させられる。

【0049】別の側面において、回転処理容器を密封する方法が、提供される。方法は、回転処理容器と処理システムの静止部分との間に複数の環状シールを供給することを含んでおり、複数の環状シールは、環状空間を画成している。環状空間は、回転処理容器の改良されたシールをもたらすべく、加圧される。

【0050】別の側面において、サンプルを回転処理容器へ又はその回転処理容器から移送する間にサンプルを加熱又は冷却する方法が、提供される。回転シールとサンプルを回転処理容器に移送するポートとを含むシール装置が、提供され、シール及びポートは、ポートと接触している空間を画成する。シールとポートとの間の空間は、サンプルを冷却する場合にはサンプルの温度以下の温度を有する材料で、又はサンプルを加熱する場合にはサンプルの温度以上の温度を有する材料で、充填される。好ましい実施形態においては、方法は、処理方法で生成された廃棄物料で空間を充填することによってサンプルを冷却し、廃棄物料は、室温以下である。ある実施形態においては、方法は、処理液体を回転処理容器内へ又はその回転処理容器から移送する間にシール材料を冷却する。方法は、処理液体と液体連通している環状形状の入口ポート/出口ポートを有するシールを供給することと、シール材料よりも冷たい液体で環状空間を充填す

【0051】別の側面において、ばねが、提供される。ばねは、弓形の側部を有する中空の弾性円筒を含んでいる。ばねは、ばねの圧縮時に一定の偏倚力を提供すべく、ある高さ、幅、厚さ及び側部の弧で構成されることができる。ばねの圧縮は、高さ、幅及び弧を同時に変化させる。ある実施形態においては、ばねは、広範囲の撓み板に亘って比較的一定の力を提供する幾何学的形状を有する、比較的薄い断面の弾性材料を含む。好適に、ばねは、弓形の側壁を含む断面形状を有している。

【0052】従って、シール装置は、複数の環状シールを有しており、及び/又は、シール装置は、少なくとも1つの環状シールと、環状シールから同心的に隔壁されている加压された環状空間とを含んでいる。回転容器を密封するシール装置を使用する方法も、提供される。

#### 【0053】

【好ましい実施形態の説明】図1及び図3を参照するに、対流式細胞処理システム10は、細胞モジュール12、供給モジュール20、流体分配モジュール40、処理モジュール60、採集モジュール70（図1には図示せず）及び制御モジュール80を含んでいる。これらのモジュールは、無菌環境内で生物細胞を処理すべく、作用的に相互接続されている。細胞モジュール12は、処理のために生物細胞を短期間又は長期間貯蔵すべく構成されている。供給モジュール20は、食塩水又は処理した細胞の洗浄に使用される他の液体を含む、異なる処理化学物質を貯蔵する幾つかの容器を含んでいると共に、無菌空気をも含んでいる。容器は、1組の導管で流体分配モジュール40に接続されている。流体分配モジュール40は、制御された量の処理化学物質を供給モジュール20から処理モジュール60へ分配し且つ既知の量の生物細胞を細胞モジュール12から処理モジュール60へ分配する、幾つかの弁及びセンサを含んでいる。更に、流体分配モジュール40は、細胞の純度及び無菌性を維持しつつ、処理廃棄物を処理モジュール60から廃棄物容器72へ向け且つ処理した細胞を細胞貯蔵容器74へ向けるべく構成されており、これらの容器は、両方とも採集モジュール70内に配置されている。制御モジュール80は、選択されたアルゴリズムに従って全プロセスを管理する。

【0054】概略的に、細胞処理システム10の動作が、図2に示されている。制御モジュール80は、最初に選択された処理アルゴリズムを実行する（9'）。制御モジュール80は、処理ループに配置されている幾つかのオンライン・センサからリアルタイム・データを受信する論理コントローラを含んでいる。質量センサ（又は体積センサ）は、供給された生物細胞の初期量を測定し（9'）、データを制御モジュール80に送信する。制御モジュール80は、処理アルゴリズムに従い、処理モジュール60に分配される細胞の量を制御する。供給

この場合も処理アルゴリズムに従い、処理化学物質の個々の投与量をも計算し（10'）、且つ1組の制御弁を管理して、化学物質を選択された順序で処理モジュール60に分配する（10'）。

【0055】制御モジュール80は、処理アルゴリズムを反復的に実行する。制御モジュール80は、個々のセンサ（例えば、重量センサ、体積センサ、温度センサ、光学式センサ、抵抗センサ若しくは容量センサ、流量センサ、圧力センサ、又は液体状態、気体状態若しくは固体状態で移送される物質を監視すべく配置される別のセンサ）からデータを受信する。選択された量の1つ又は幾つかの処理化学物質を処理モジュール60に分配した後、制御モジュール80は、処理の温度及び時間を調整し、且つ細胞を処理化学物質と共に攪拌し、細胞を処理化学物質と混合し又は細胞を処理化学物質で処理すべく、処理モジュールを管理する。処理アルゴリズムに応じて、制御モジュール80は、1つ又は幾つかの処理サイクルを管理することができる。各サイクルの終了時に、処理モジュール60は、処理した細胞を中間生成物及び処理廃棄物から分離することができる。分離プロセス中、流体分配モジュール40は、処理モジュール60から圧出されつつある流体成分を検出し、廃棄（11'）又は貯蔵（11'）のため、分離された成分を異なる容器に向ける。各処理サイクルは、異なる化学物質及び異なる処理条件を使用することができる。細胞処理システム10は、異なるタイプの細胞を同時に又は逐次的に処理することもできる。更に、細胞処理システム10は、生物細胞を部分的に処理し、次いで、それらを細胞貯蔵容器74（図3に示されている）に貯蔵することもでき、その貯蔵容器は、温度制御システムを含んでいてもよい。処理した細胞は、後に、細胞貯蔵容器74から自動的に分配されて別の処理アルゴリズムを使用して処理されてもよい。処理した細胞は、別の使用に先立って培養組織で成長させられることもできる。

【0056】生物細胞の開始重量に基づき、コントローラが、処理化学物質の投与量を計算する。供給モジュール20は、各処理化学物質の重量をコントローラに供給するための重量センサ29を含んでいる。処理の間、コントローラは、供給モジュール20内に貯蔵された処理化学物質の重量における変化及び化学物質の初期重量を測定することにより、正しい量の各処理化学物質が移送されたことを確認する。流体状態の処理化学物質は、無菌性を確保すべく、0.2ミクロンのフィルタを通して送信される。圧力変換器が、フィルタの上流に装着されている。フィルタを通して送信されつつある液体が可変粘度を有する場合、コントローラは、フィルタ膜の前後での一定の圧力低下をもたらすべく、給送速度を調節しよう。

【0057】処理モジュール60は、処理に供される生

圧力、温度、混合、処理時間その他)を確保すべく設計されている。この目的のために、処理モジュール60は、可変容積設計を有する処理チャンバを含んでいる。処理チャンバに移送される処理済み細胞及び他の処理化学物質の量に応じて、コントローラは、チャンバの容積を変化させる。容積変化は、膜であってもよい可動壁で達成される。処理モジュール60は、処理チャンバ内の圧力を測定する別の圧力センサを含んでおりと共に、処理チャンバ内の温度を測定する温度センサをも含んでいる。温度センサからのデータに基づき、熱伝達システムは、処理チャンバに熱を供給することができ又は熱を奪うことができる。

【0058】細胞処理システム10は、異なる液体又は固体からの細胞及び/又は細胞要素を処理又は分離することができる。このような細胞及び細胞要素は、エリスロサイト(即ち赤血球)、ルーカサイト(即ち、リンパ球、顆粒球及び单核細胞を含む、白血球)、血球前駆細胞(例えば、始原幹細胞、バースト形成ユニット、網状赤血球、巨核球等)、細胞の破片(例えば、血小板、準細胞要素(核、壞死細胞片のような)、上皮細胞、内皮細胞、中皮細胞、正常組織の細胞(例えば、肝細胞、腎細胞、膀胱細胞、肺細胞、脾臓細胞、胚細胞、胎兒細胞等)、異常組織の細胞(例えば悪性細胞)等を含むが、これらに限られるものではない)。

【0059】再び図3を参照するに、細胞処理システムの一の好ましい実施形態においては、細胞モジュール12は、PVCの袋16の中に供給されている赤血球の重量を計量すべく構成されている重量センサ14を含んでいる。管17は、袋16を白血球フィルタ18と流体分配モジュール40とに接続している。供給モジュール20は、酵素A1/Bを有する袋21、酵素A2を有する袋22、14.0mLのモルの二塩基核酸カリウム(DPP)を有する袋23、ポリエチレングリコール(PEG)を有する袋24、貯蔵溶液を有する袋25、及び等張張酸クエン酸(PCA)を有する袋26を含んでいる。袋22、23、24、26は、クライオヴァック(cryovac)M312で作られている。各袋は、管28によって流体分配モジュール40に接続されている。重量センサ29は、供給モジュール20内に配置されている上述の流体のいずれの重量をも計量すべく構成されている。供給モジュール20は、また、フィルタ31及び逆止め弁32を介して空気リザーバ33に接続されている圧縮器30を含んでおり、その空気リザーバは、細胞処理に使用される無菌空気を貯蔵している。圧力スイッチ・センサ34が、空気管36と連通しており、この空気管は、流体分配モジュール40内に配置されている空気フィルタに無菌空気を送出す。電磁弁36に接続されている調整器37が、流体分配モジュール40と処理モジュール60とに供給される空気の圧力を調整する。流体分配モジ

ュール60は、可変容積設計を有する処理チャンバを分配するための1組の導管に接続されている12個のプランジャー弁43、44、45及び54とを含んでいる。論理コントローラは、導管内を流れる流体の方向を転換すべく、12個の弁の組合せを開閉することができる。圧力センサ55が、処理の間、流体の圧力を測定し、且つ、光学式検出器58が、処理モジュール60への流体及びこの処理モジュールからの流体を監視する。処理モジュール60は、遠心機62と圧出システム64とを含んでいる。IR温度センサ68が、遠心機62内に位置させられている処理化学物質又は細胞の温度を監視する。採集モジュール70は、廃棄物袋72、食塩水袋74、及び生成物袋76を含んでいる。採集モジュール70は、生成物袋76に接続され且つ処理された赤血球の重量を計量すべく構成されている重量センサ76をも含んでいる。

【0060】コントローラは、赤血球が大量でも少量でも、同一の処理条件を確保すべく、遠心機62の処理チャンバの容積を制御する。処理チャンバは、この処理チャンバ内に圧出用流体を収容するための可撓性壁面を含んでいる。小さい体積の場合、圧出システム64は、チャンバの圧力変換器が溝杯状態の信号を発するまで、圧出用流体をチャンバ内へ圧出する。この予備充填ステップは、異なる量の赤血球が、詰め物をすることに起因する、同じ累積心力及び機械的応力にさらされることを保証する。さもないと、少量の血液は、圧出用流体が圧出ステップ中に処理チャンバを充填している間、より長く回転してよりきつく固まってしまう。

【0061】処理の間、コントローラは、赤血球の温度を測定するIR温度センサ66から入力を受信する。温度が設定点よりも低い場合、システム64の圧出部が、圧出用流体の温度を上昇させる。逆に、温度が設定点よりも高い場合、システム64の圧出部は、圧出用流体の温度を低下させる。制御ループが、処理された細胞の温度を連続的に監視している。

【0062】処理モジュール60は、回転シール上で無菌空気の圧力を監視する第2圧力変換器をも含んでいる。シールが作動している場合、その圧力は、確立されている限界間で僅かに変動するだけである。確立されている限界未満に圧力が低下すると、回転シールの点検及び他の起こり得る不具合の原因の点検を要求する警告状態が、起動される。

【0063】圧出用流体システム64は、圧出用流体の圧力を測定する第3圧力変換器を含んでおり、その圧力は、赤血球にかかる圧力の間接的尺度である。コントローラは、圧力が許容限界内であり且つ細胞が損傷から保護されることを保証すべく、圧出ポンプ速度を調節する。圧力が低すぎる場合は、圧出サイクルの速度を上昇させ、ポンプ速度が、上昇させられる。圧力が高すぎる場合は、細胞を過度の圧力から保護すべく、ポン

圧力から保護する。

【0064】光学式センサ58は、移送される液体の色及び濁りを監視する。特に、光学式センサ58は、遠心チャンバーから圧出された上澄みをも監視する。上澄みに赤血球が検出された場合、実行されつつあるサイクルに応じて、コントローラは、細胞が失われて廃棄されることを回避すべく圧出ポンプを停止することによって応答し、又は、弁を切り替えて別個の貯蔵袋に細胞を採集することによって応答する。

【0065】図4及び図4Aを参照するに、好ましい実施態において、図3の細胞処理システムが、赤血球をO型の赤血球に酵素変換するのに使用されている。酵素変換処理は、供給された量の赤血球の重量を計量することにより、ステップ115で開始する。ステップ117では、供給された赤血球の開始重量に基づき、システムは、図3に示されている遠心機62内に配置されている処理袋に分配されている赤血球を、1:1の比率において食塩水で希釈し、また、100mlの食塩水で袋をフラッシャーする(ステップ119)。ステップ121では、コントローラが、赤血球100mlに対してPC165mlの比率を得るべく、PC1の正しい投与量を計算する。コントローラは、また、赤血球100mlに対してDPP110mlの比率を得るべく、DPPの正しい投与量を計算する。ステップ123を実行する前に、コントローラは、正しい量の食塩水が遠心機62に移送されたことを確認する。ステップ123では、遠心機が、3000RPMで2.5分間回転し、その後、約1500RPMまで減速し、洗浄された赤血球を処理袋内に残したまま、食塩水廃棄物を圧出する。

【0066】次に、ステップ127では、システムは、PC1で管をバージし、そして、ステップ121で計算したPC1の投与量を処理袋に分配する。PC1(等張磷酸ケン酸)は、pH=2.8±0.05を有する無菌水1リットル中に懸濁させられている。ケン酸一水和物10.7g/L、二塩基磷酸ナトリウム(無水物)2.7g/L、氯化ナトリウム6.4g/Lを含んでいる。必要な投与量は、8.5クリット(crit)の細胞塊(cell mass)100mlにつき2.8pHのPC1緩衝液65mlである。ステップ129では、遠心機が、PC1の添加の間、溶液を完全に混合し、次いで、固まった赤血球のpHを約7.0から5.5まで低下させて平衡させるべく、赤血球とPC1との混合物を約10分の間時々攪拌する。次に、ステップ123で、遠心機は、赤血球を処理袋内に残したまま、分離した廃棄物(上澄みとも呼ばれている)を圧出する。

【0067】ステップ131では、システムは、PEGで管をバージすると共に、計算された投与量を処理袋に分配する。ステップ133では、システムは、また、ステップ115で測定した赤血球の量に基づき、処理袋に

25mlのエキソ(exo)rA酵素及びエンド(endo)rA酵素の懸濁液を含み、且つ、PEG投与量は、8.5クリットの細胞懸濁液250mlにつき23mlである。遠心機は、rB酵素では26°Cの培養温度で、そしてrA酵素では37°Cの培養温度で、60分間攪拌する。酵素は、5.5pHのPC1緩衝液中に懸濁させられており、そして、PEGは、5.5pHのPC1に懸濁せられている1450MWである。システムは、また、アルゴリズムに従い、投与量、時間及び温度を確かめ(ステップ135)、全てのパラメータが満足されている場合には、赤血球変換を続行する。次に、システムは、食塩水で管をバージし且つ処理袋を食塩水で充填する。ステップ123で、遠心機は、溶液を3000RPMで約2.5分間回転させ、その後、約1500RPMまで減速し、洗浄した赤血球を処理袋内に残したまま、上澄み廃棄物を圧出する。

【0068】赤血球変換の後、遠心機は、上澄みを圧出する(ステップ123)。次に、ステップ141で、システムは、食塩水を処理袋に分配し、混合物を攪拌し、且つ混合物を約3000RPMで約2.5分間回転させる。遠心機は、廃棄物を圧出し、そして、システムは、8.5クリットの細胞塊を回復させる。ステップ145では、DPPで管をバージし、その後、変換した赤血球のpHを回復させる。ステップ147で、システムは、8.5クリットの細胞懸濁液100mlごとに110mlのDPP緩衝液を計量することにより、DPPを分配する。システムは、1リットルの無菌水に懸濁させられている二塩基磷酸カリウム(無水物)24.4g/Lを含む、pH=9.0±0.1の二塩基磷酸カリウム(DPP)を140ml分配する。遠心機は、緩衝液を添加している間、液体を完全に混合し、26°Cで10分間平衡させるが、平衡させる間に最も時々混合する。次に、ステップ141で、システムは、処理袋を食塩水で充填し、混合物を攪拌し、且つ赤血球を処理袋内に残したまま、廃棄物を圧出する。

【0069】次に、このシステムは、食塩水で管路をバージすると共に、食塩水で処理袋を充填し、次いで、廃棄物を圧出することにより、赤血球を数回洗浄する(ステップ141、143及び149)。これらのステップ40は、残留している緩衝液、酵素、PEG及び構成塩を、99.999%にほぼ等しいレベルまで除去する。最後の洗浄サイクルで使用した食塩水を圧出した(ステップ153)後、システムは、8.5クリットの細胞塊を回復させる。

【0070】コントローラは、処理した赤血球を貯蔵袋74内に採集すべく管を切り替えるよう、流体分配モジュール40を管理する。このプロセスは、光学式検出器58(図3に示されている)によって制御される。光学式検出器が赤血球を検出した後、ステップ155で、圧

器との間に配置されている管から赤血球を処理袋内へ引き戻す。これは、赤血球の損失を最小限にするためになされる。次に、流体分配システム40は、圧出した赤血球を再び貯蔵袋74に向ける。処理サイクルが終了する(ステップ157)と、コントローラは、8.5クリットの細胞懸濁液250mlに対して100mlのニュートラセル(nutracell)貯蔵液を計量する。次に、この溶液は、42日間の貯蔵に関して承認されている材料から作られている貯蔵袋で貯蔵される(ステップ163)。

【0071】細胞処理システムのこの実施形態は、例えば、Goldsteinへの米国特許第4,330,619号、第4,427,777号、及び第4,609,627号に記載されているような血浆型の酵素的変換に使用されている。

【0072】光学式センサ58は、移送される流体の色及び渾濁を監視する。特に、光学式センサ58は、遠心チャンバーから圧出される上澄みをも監視する。ステップ153では、上澄みに赤血球が検出された場合、コントローラは、細胞が失われて麻痺されることを避けるべく、圧出ポンプを停止することによって応答する。ステップ155で、コントローラは、細胞を細胞貯蔵容器74内に採集すべく、弁を切り替える。

【0073】光学式センサ58は、流体分配システム40内で移送されつつある流体を光学的に特性を決定すべく構成され且つ配置されている。処理された細胞は全プロセスを通して無菌環境内に維持されなければならないので、光学式センサは、対応する要件を満足しなければならない。これらの要件は、無菌で簡単に交換可能な光学チャンバーを含んでいる。設計全体が、防水性であると共に、対応する規制法に従い、外側の表面全体の殺菌を容易に行い得る。

【0074】概説的には、光学式センサ58は、細胞処理システム10の動作中に移送されつつある流体のインライン特性決定を実行すべく構成され且つ配置されている。光学式センサ58は、光学チャンバーを通って流れれる流体を周期的にサンプリングしてデータを制御モジュール80に供給する。選択された量の光学的サンプリングした流体を光学式センサ58が検出すると、それは、対応するデータを制御モジュール80に供給し、この制御モジュールは、流体分配システム40内の選択された弁を作動させる。作動させられた弁は、プロセスに従つて流体の流れの向きを向け直す。

【0075】光学式センサ58の、具体的な、現時点でお好ましい実施形態が、図5に示されている。図5を参照するに、光学式センサ200は、回路板202、プラスチックのマウント204、光源カバー206、検出器カバー208及び柔軟なガスケット210を含んでいる。2色発光ダイオード212(図6に示されている)が、光源マウント214上に装着され且つ光源カバー206

6(図6に示されている)が、検出器マウント218上に装着され且つ検出器カバー208内に配置されている。また、光源カバー207内には、1mmサイズの孔を有する光源アーチュア213が、装着されている。LED212の前に配置されている光源アーチュア213は、シリコン・ダイオード検出器216の前に配置されている検出器アーチュア217と整合させられていている。

【0076】発光ダイオードは、約560nm及び約640nmの光を発すべく構成されている。好適に、LEDは、Purdy Electronics Corp.(720 Palomar Ave., Sunnyvale, CA)で作られているAND176RAGである。シリコン・ダイオード検出器は、Burr-Brown Corp.(6730 S. Tucson Blvd., Tucson, AZ 85706)で作られているOPT210である。回路板202上には、図6に示されているエレクトロニクス225が、配置されている。

【0077】電源を投入するごとに、制御モジュール80は、キュベットなしに又はキュベットを空にして送信データを取り込み且つこれをメモリに格納されている較正データと比較することにより、光学式センサ200を較正する。更に、局部コントローラ230は、新しいカセットが流体分配システム40内に置かれたたびに、光センサ212又は検出器216を較正する。

【0078】図7及び図8は、流体分配モジュール40に対する光学式センサ200の配置を示している。流体分配モジュールは、生物細胞、処理化学物質、溶液、流体、試薬等の送出を、制御モジュール80によって実行される処理アルゴリズムと一致させるべく調整する流体管理システムの一部である。概説的には、流体分配モジュールは、供給モジュール20及び細胞モジュール12から処理モジュール60(図1及び図3参照)への流体の送出と、処理モジュール60からの流体の圧出とを制御する。流体分配モジュールは、ポンプ、弁、圧力管理デバイス、及び多数の流体の管理に有用な他の構成要素で構成されている装置である。

【0079】流体分配モジュール40が、図7~図9に示されている。流体分配モジュールは、生物細胞、処理化学物質、溶液、流体、試薬等を含む流体の送出を、制御モジュール80によって実行される処理アルゴリズムと一致させるべく調整する流体管理システムの一部である。概説的には、流体分配モジュールは、供給モジュール20及び細胞モジュール12から処理モジュール60(図1及び図3参照)への流体の送出と、処理モジュール60からの流体の圧出とを制御する。流体分配モジュールは、ポンプ、弁、圧力管理デバイス、及び異なる供給源からの多数の異なる流体の管理に有用な他の構成要素で構成されている装置である。

【0080】図7~図9を参照するに、流体分配モジュ

グ内に装着されているポンプ弁アセンブリ252、及びプラテン262上にハウジングに装着されている分配マニホールド256である。ハウジング252は、薄板から形成され得る。ハウジング250には、蠕動（「ローラ」）ポンプ42も、装着されている。コネクタ260が、分配マニホールドに取着可能であると共に、マニホールドに移送されるべき流体の異なる供給源からの管を受容する（図16参照）。

【0081】分配マニホールド256は、流体を一のポートから別のポートへ移送する内部ランナーフル路に接続されている複数のポートを含んでいる。ポートは、流体の異なる供給源又は移送先に接続可能である。

【0082】分配モジュール40は、分配マニホールド256がハウジング252に容易に取着可能であるように構成されており、もって、それは、生物細胞の袋16に対する処理サイクルが完了した後に置き換えられ得る、1回使用の使い捨て装置であってもよい。分配マニホールド256は、ばねノブ258（図8参照）を用いてハウジングに容易に脱着可能である。マニホールドを取着するには、ばねノブが水平方向に回転され、マニホールドがプラテン262上に置かれ、そして、ばねノブが、引き出され、垂直方向に回転され、そして、プラテンに対してマニホールドを偏倚させるべく解放される。

【0083】プラテン262は、ハウジング250の四部265内に位置させられる。プラテン262は、分配マニホールド256とポンプ弁アセンブリ252との間の中間物である。ポンプ弁アセンブリは、一連のソレノイドを含んでおり、これらのソレノイドは、通常は伸長しているプランジャー264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284及び286を後退させ、これにより、流体をマニホールド256へ且つそのマニホールドから移送すべく使用される分配マニホールド上の対応するポート302、304、306、308、310、312、324、326、328、330、332、334（図10）と組び付けられている。対応する弁43～48及び49～54（図3）を開けるべく、付勢され得る。以下で詳細に説明するように、プランジャーは、伸長時に、流体が特定のポートを出入りできないように分配マニホールド256内の可撓性の膜を偏倚させて特定のポートを閉じ、プランジャーと組び付けられているソレノイドが付勢されると、プランジャーは、それと組み付いているポート又は流路を開いて流体の出入りを可能にすべく、後退させられる。

【0084】また、分配マニホールド256内の2つの箇所で流体圧力を検知すべく使用されるロードセル288及び290と、振蕪空気ホース及びフィルタ298と、発光器294及び検出器296を含んでいる光学式センサ58とが、ポンプ弁アセンブリ252により、支持さ

64～286の位置を検出すべく使用されている。

【0085】プラテン262は、プランジャー264～286と、ロードセル288及び290と、光学式センサの発光器294及び検出器296と、振蕪空気ホース293とを収容する、種々の形状の孔300を含んでいる（図8及び図9参照）。流体がポンプ弁アセンブリ252に入るのを防止すべく、個々のシリコン・プランジャーメンブレンが、各プランジャー及び2つのロードセル上に配置され得、プラテン262のそれぞれの孔300を密封しよう。従って、図8に見られるプランジャー264及び266は、そのような膜で覆われている。図8では、プランジャー264及び266は、通常（即ち非付勢）位置で示されており、この位置においては、プランジャー264～286と組み付けられているポートは、閉じられていく。分配マニホールドをプラテン262に取着する際には、全てのソレノイドが、付勢され、もって、プランジャーは、マニホールドの搬入付けを干渉しない。

【0086】分配マニホールド256は、3つの主要な部品、即ち、前板301、可撓性の膜303、及び背板305で構成されている。膜は、前板と背板との間で圧縮されてマニホールド内に密封された流路を形成する。背板は、前板に超音波溶接されるが、例えば、機械的スナップ、接着剤、溶剤等の、他のプラスチック接合方法も、使用され得る。プラテン262と同様、背板305も、プラテン300の孔と整合してポンプ弁アセンブリ252の種々の要素を収容し且つ可撓性の膜303の一部を露出させる孔307を含んでいる。例えば、特定のポートと組み付けられている弁を閉じるには、ソレノイド・プランジャーが、前板301のポート又は流路内の流体の流れを遮断すべく、背板305の孔307を通して可撓性の膜303を前板に向かって偏倚させる。

【0087】図10で分かるように、ポート302、304、306、308、310、312、324、326、328、330、332、334（図10）と組み付けられている。対応する弁43～48及び49～54（図3）を開けるべく、付勢され得る。以下で詳細に説明するように、プランジャーは、伸長時に、流体が特定のポートを出入りできないように分配マニホールド256内の可撓性の膜を偏倚させて特定のポートを閉じ、プランジャーと組み付けられているソレノイドが付勢されると、プランジャーは、それと組み付いているポート又は流路を開いて流体の出入りを可能にすべく、後退させられる。

【0088】流体は、これらのポートのいずれかに接続

トのプランジャーが後退させられている場合)と共に、ポンプ42が作動しているときには、出口316から出でいくであろう。管が、出口316を入口318に接続している。図8において矢印「a」で概略的に示されているように、流体は、マニホールド流路314から移動する。流体は、出口316を入口318に接続する管が通過しているところの蠕動ポンプ(図7参照)により、316から318へ移送される。ポンプは、管を受容する入口315及び317と、真空効果を生成して流体を出口316から入口318へ吸引するべく、反時計回りに回転して管をその長さに沿って連続的に締め付ける回転ローラ323とを有している。モータ386が、ローラ323を回転させる。

【0089】流体は、ポート320へ進み、フィルタ321に接続されている管を介してマニホールドを出るであろう。フィルタは、例えばPall Inc.によって製造されている2ミクロンの孔径を有する、制菌性フィルタであり、流体内にあり得る汚染物質を濾過する。フィルタによって減速される流体の流速を上昇させるべく、2つのフィルタが、並列で使用される。フィルタ321の出力は、管を介して別のポート322に接続されており、この別のポートにおいて、流体は、マニホールドの第2マニホールド流路319に入る。ポート320及び322は、それらと結合付けられているソレノイド・プランジャーを有している。従って、弁付きポートではない。フィルタは、エルボ・コネクタ331及びプラスチック管の小片333を用いて、ポート320及び322に接続されている。

【0090】ポート324、326、328、330、332及び334も、マニホールド流路319に接続されている。それらのポートへの流れは、弁49～54(図3)にそれぞれ対応するソレノイド・プランジャー278～286によって制御される。これらのポート(及びポート312)は、後述する理由から、コネクタ260を受容すべく構成されているポート302～310とは異なり、管に直接接続されるべく構成されている。ポート324～332は、流体がそれらのポートを出入りできる双方向のポートである。図3を参照して上述した処理方法論においては、ポートは、以下のように接続される。即ち、ポート324は、生成物の袋76に接続され、ポート326は、灌ぎ用の食塩液を供給すべく処理モジュールに接続され、ポート328は、薬物の袋72に接続され、ポート330は、細胞の袋16に(白血球フィルタ18を迂回して)接続され、そして、ポート332は、未処理の生物細胞を受容すべく細胞モジュール12に接続される。

【0091】分配マニホールド256を使用することにより、ポート302～312で受容される流体は、ポート324、326、328、330、332及び336の

12からポート324、326、328、330又は332に分配するには、ゲート弁334が、プランジャー286によって閉じられ、且つ、所望のポート324、326、328、330又は332と結び付けられているソレノイド・プランジャーが、ポートを開けるべく付勢されて後退させられ、もって、流体が、通過できるようになる。例えば、ポート312で受容された食塩水は、細胞の袋16に収容されている生物細胞を希釈すべく(白血球フィルタ18を迂回して)ポート330から給送され得、又は、処理モジュール60を灌ぐべくポート326から給送され得る。ポート326からの灌ぎ液は、処理モジュールに送り込まれ、そこから圧出され、管路内に残っている細胞を、ポート336、弁334を介し、ポート324から生成物の袋へ押し出される。

【0092】あるいは、ポート324～332は閉じられたままにされ得、ゲート弁334は開けられたままにされ得、そして、ポート302～312のいずれかからの流体が、ポート336から処理モジュール60へと出ていき得る。上述した細胞処理の間、ポート302～312に接続されている各流体源は、処理手順の間の異なる時刻に処理モジュール60内へ給送される(図4参照)。

【0093】ポート324～332のうちの1つで受容される流体源も、ゲート弁334を通って第3マニホールド流路335に進み、処理モジュール60へとポート336を出でてき得る。例えば、ポート332に接続されている細胞の袋16から受容される生物細胞は、マニホールド335を通り、ポート336から処理モジュール60へと移動しよう。ポート324～332のうちのいずれかを介して受容された流体と同様、細胞は、重力により、袋16から、マニホールド256を通り、処理モジュール60へと移動する。何故ならば、細胞の袋は、分配マニホールドより上に置かれており、且つ、分配マニホールドが、処理モジュール60より上にあるからである。

【0094】流体は、また、処理モジュール60の遠心機62から圧出され、ポート336内へ移動し、流路335及びゲート弁334を通り、ポート324～332のうちのいずれかへと移動し得る。例えば、上述した好ましい実施態様では、遠心機62は、薬物及び生成物をそれぞれポート328及び324へ圧出するであろう。

【0095】第3マニホールド流路335は、管を介して処理モジュール60に直接接続されるポート336に通じているキュベット348を含んでいる。キュベット348は、処理モジュールからの処理された流体が光学式センサ58によって検出される場所にある。光学式検出器の発光器294は、キュベットの一の側にある前板301のカバー338内に受容されている一方、検出器296は、キュベットの反対側にある面部340内に配置されている。従って、検出器は、キュベット内の流体を

の達心機によって廃棄物が圧出された後に生じる赤血球への変化を検出することができる。変化が検出されると、廃棄物の袋72に接続されているポート328が閉じらると共に、プロセスは、更なる処理のために赤血球を処理モジュール60に送り戻し、又は、処理が終了している場合には、ポート324を開けることによってそれらを生成物の袋に送ることができる。

【0096】ポンプ弁アセンブリ252のロードセル288(図10参照)は、入口318内に受容されつつある流体の圧力を検知すべく、入口318及びポート320の下方に配置されている。ロードセル288は、例えば処理モジュールが液体で充填された場合に生じる、高圧状態を検知する。例えば、ポート302~312のうちの1つからの流体が処理モジュール60に給送されつつある場合において、処理モジュールが充填されると、圧力は、劇的に上昇してロードセルによって検知されよう。上昇した圧力の信号は、処理モジュールに送り返され、この制御モジュールは、ポンプ42をオフする。センサ288は、入口318及びポート320の下流に目詰まりが存在する場合に生じ得る警報状態をも検知する。第2ロード・センサ290が、ポート336の下方に配置されており、処理モジュール60の達心シール内の圧力を検知する。従って、達心機におけるシール内の圧力が高すぎる場合は、処理が、中断され得、又は、達心速度が、低下させられ得る。

【0097】残りのポート342は、ポンプ弁アセンブリ252からの無菌空気ホース293及びフィルタを受容していると共に、管を介して前板301から処理モジュール60に接続されており、この処理モジュールは、無菌空気を使用して加圧された無菌環境を生成する。開口346及び344が、コネクタ260の取付フランジ373及び374(図16参照)を受容する。分配マニホールドのポート、閥部、及びマニホールド流路の具体的な構成は、異なる流体の異なる位置への移送を達成すべく、多数の異なる方法で構成され得、本発明は、図に示されている具体的な構成に限定されないということが、留意されるべきである。

【0098】図11~図13を参照するに、分配マニホールドは、3つの主要構成要素、即ち前板301、可搬性の膜303、及び背板305を有している。前板及び背板は、アクリル樹脂のような高い曲げ弾性率及び良好な衝撃強さを有する非晶質透明ポリマーで作られている射出成形プラスチック部品である。例えば、ポリカーボネート(PC)、ステレーンアクリロニトリル(SAN)、ポリエチレン及びポリエチレン、透明なアクリロニトリルブタジエンステレン樹脂(ABS)、ポリスチレン、ポリメチルベンゼン(TPX)のような他の材料も、使用され得る。

【0099】可搬性の膜303は、圧縮永久収みに対する

リコン材料で作られている。熱可塑性エラストマ(TEP)のような他の材料も、膜を形成すべく使用され得る。分配マニホールド256は、膜303を前板301と背板305との間に挟み、前板と背板とを互いに超音波溶着することにより、組み立てられている。前板及び背板は、膜に圧縮力をかける。

【0100】図12は、前板301の背面図である。膜303は、マニホールド流路319、314及び335を形成すべく、前板301を覆いつつ密封する。膜303は、前板301との良好なシールを形成すべく、背板305によって圧縮され、もって、マニホールド流路314、319及び335又はポートのうちのいずれかから膜の流体の漏れが、防止される。

【0101】分配マニホールド256は、(図13における向き)膜303を(図12における向き)前板301の背面上に横たえることにより、構成される。膜の前板に接続する側は、平坦である一方、背板305に接続する反対側は、隆起部355を含んでおり、ソレノイド・ブランジャー264~284は、それらの隆起部を抱ませ、もって、膜上の隆起部355と結び付けられており且つこれらの隆起部によって覆われているポートを閉じるべく、構成されている。図11と図12とを比較することによって分かるように、隆起部355は、ポート302~312及びポート324~332を覆う。隆起部なしに形成されている膜のセクション360は、ゲート弁334を閉じるべく使用されると共に、マニホールド流路319及び335を接続しているゲート弁334を開じるべく、僅かに異なる形状のソレノイド・ブランジャー(286)を受容する。背板305及び膜303は、発光器が貫通する開口388及び361を含んでいる。

【0102】前板301の背面は、複数の溶着リブ351をも含んでおり、これらの溶着リブにおいて、背板305は、前板に超音波溶着される。膜は、溶着リブと干渉しないように形成されていると共に、リブを受容する孔356及び357を含んでおり、もって、リブは、背板に溶着される。溶着部が、図14に示されており、この図において、リブ351は、背板305に溶着されている。溶着部は、リブ351の部分が背板305内に溶融させられているところのリブ接合部367において、形成されている。

【0103】膜303のエリア362及び363は、前板の背面のエリア388及び389の上に重なる。ロードセル288及び290は、それぞれ、背板の孔390及び391を貫通して362及び363において膜と接触し、入口318内へ流れる流体並びにポート336内へ及びこのポートから流れる流体から流体圧力を検知する。

【0104】前板は、膜303及び背板305を前板3

及び359を通して)及び背板305(孔365及び352を通して)を貫通して伸びるべく構成されているピン350及び353をも含んでいる。ピンは、中空であり(図11及び図13参照)、ブランジ262を貫通して伸びているポンプ弁アセンブリ252の取付ピン398及び399を受容する。ピン350及び353は、製造許容差を調整すべくスロットが付されている。ピン353のスロット(図12参照)は、マニホールド256の形状に起因する水平方向のより大きな製造許容差を調整すべく長円形である。

【0105】前板は、更に、コネクタ260の取付フィンガ373及び374を受容する開口346及び344を含んでいる。膜を所定の位置に正しく配置し且つ保持すると共にシールを形成すべく、前板は、隆起した稜線部364(図14参照)を含んでおり、これらの稜線部は、前板301と背板305との間に圧縮されると、膜303の中に込む。ソレノイド・ブランジャーは、背板における孔307の中心に受容されると共に、それぞれのポートを閉じるべく、隆起部355において露出させられている膜を押下し且つ撓ませよう。ブランジャーは、前板のポートの表面392(図14参照)で密封すべく膜を撓ませることにより、ポートを閉じる。変形してポートを閉じるのを助けるべく、393におけるボタン355の周囲の膜は、わずかに薄くされている。

【0106】図12に示されている断面図は、コネクタ260(図7参照)の部分であるコネクタ・ポート366であって前板の面に取着されているものを示している。図8で分かるように、ポート302、304、306、308及び310は、ポート324、326、328、330、332及び336のように管を直接受容するのではなく、コネクタ260を収容する形状になされている。あるいは、ポート302～310は、コネクタ260を使用するのが望ましくない場合には、管を直接受容すべく、ポート324～336のように形成され得る。

【0107】図15及び図16に見られるように、射出成形プラスチックで作られているコネクタ260は、円筒形の延長部375～378を含んでおり、これらの延長部は、それぞれ、ポート304、306、308及び310の内部に位置させられ且つこれらのポートの内面と接合すべく、構成されている。コネクタは、異なる源からの処理流体が分配マニホールドの正しいポートに接続されることを保証する。円筒形の延長部は、ポートの内部リング394と外部リング395との間に位置させられるべく構成されている(図10及び図14参照)。Oリング379(図11参照)が、シールをもたらすべく、延長部375～378とポート304～310との間に位置させられるよう構成されている。取付フィンガ373及び374は、前板の開口344及び346内に

【0108】コネクタ260のポート368、369、370及び371は、それぞれの延長部375～378に流れ込むと共に、図17に示されているような多区画袋380に接続されている管に取着可能である。袋380は、DPP、PEG、貯蔵溶液(AS3)及びPCI1のような、異なるタイプの処理化学物質をそれぞれ収容し得る区画381、382、383及び384を含んでいる。袋は、図17に示されているように、コネクタ260が取着された状態で出荷される。コネクタ260は、管385が前板301のポート302、304、306、308及び310に正しい順序で接続されることを保証する。袋380は、クライオヴァックM312で構成され、このクライオヴァックM312は、例えばDPPやPCI1のような、高いpHを有する化学物質に抵抗力がある。区画は、2枚のクライオヴァックM312を一体となるよう熱シールすることにより、形成されている。孔396は、袋を吊るすのに使用される。

【0109】ポート366(図14参照)は、ポート302上に位置させられており、生物細胞を処理する酵素を保持する袋と結び付けられている追加のコネクタを受容するためのものである。酵素の袋のコネクタは、ポート366のスロット397内にスナップ係合し、円筒形の延長部375～378と同様の構造で、ポート302内のOリングで密封する。

【0110】図18は、装置10を左側斜視図で示しており、この左側斜視図は、圧出システムの構成要素を、装置10全体に対する、組み立てられ且つ装着されている関係で、より明瞭に示している。特に、チャック又はロータを回転可能に駆動するモータ400(詳細は後述する)、分離ボスト401、軸受ハウジング402、取付板403、バケット404、運動カバー405、及び赤外線センサハウジングアセンブリ406が、図18に示されている。

【0111】図19～図27に示されているように、バケット404は、チャック又はロータ408を受容し、このチャック又はロータは、モータ400との相互接続部を介して、軸受ハウジング451～453内に取容されている軸450と維手452を通じて中心軸430の周りで、回転可能に駆動可能である。図12に示されているように、モータ400は、軸455を回転可能に駆動し、この軸455は、軸450に接続されており、この軸450は、チャック408に接続されており、このチャックは、バケット404内に、このバケット内で回転すべく、溝456及びボスト457(図21及び図22)を介して装着されている。

【0112】図28に最も良く示されているように、圧出用流体は、外部の供給管425から、即ち、ロータ、軸及びモータ部品の外部から、密封されている環状空間458内へ給送され、この環状空間は、運動軸455及び

る。軸方向流体流路416は、チャック408の内側面上の構410と連通しているチャック408内の流路459と連通している(図19及び図20)。図20に最も良く示されているように、流体送出構は、中央の平坦な円形表面460に沿って半径方向外方に延在し、更に、チャック408の湾曲した内側表面に沿って半径方向外側に延在している。

【0113】1対の軸受シール462(図26)は、静止供給源425から(及び静止供給源425への)空間458内へ、そして回転軸455及び450の軸方向流路416を通る、流体の送出を可能にする。軸受け464(図26)は、軸450をハウジング451内に回転可能に装着している。

【0114】チャック408は、円形、ドーナツ形又は皿形のチャンバ421を有しており(図21、図22、図23及び図24)、このチャンバ内で、分離プロセスが、行われる。チャンバ421の全体は、2つの別個のエンクロージャに分割されており、一方のエンクロージャは、可撓性の膜411より下の空間であり、他方のエンクロージャは、膜411より上のチャンバ421内の空間である。膜411より下の空間は、膜の外周の下側がチャック408の円周リム409(図19及び図20)と密封接合することにより、密封状態で囲まれており、その密封接合は、リング412(図21及び図22)をリム409に、膜411がそれらの間に挟まれた状態でボルト締めすることにより、達成される。膜411は、また、チャック板413(図20及び図21)をチャック408の中央に、膜411の中央がそれらの間に挟まれた状態でボルト締めすることにより、チャック408の中央の平坦な表面460に密封接合されている。

【0115】可撓性の膜411は、弾性で伸縮性又は可撓性の材料、通常は、シリコーン、ウレタン、又はEastman Ecelol若しくはDuPont Hytrelのような他の適切なエンジニアリング・エラストマのよう、エラストマ材料からなっている。膜411は、液体又は気体に対して非透過性であると共に、在來の水性の若しくは有機の液体及び血液細胞のような生物細胞に対して不活性及び/又は非反応性及び/又は無孔性である。膜411の材料は、伸縮し、弾性であり、頑丈であり、伸縮しても折り目がついたり変形したりしない材料であるよう選択される。

【0116】チャンバ421内の膜411の上面より上のチャンバ空間426内には、円形の流体エンクロージャ604(図19、図21及び図22)が、装着されており、このエンクロージャ内には、何らかの方法で処理されるべき1つ又は2つ以上の流体材料が、配置される。流体エンクロージャ604は、可撓性材料、通常は、無孔性であり且つ水性液体及び生物学的液体に概ね

体エンクロージャ604のプラスチック材料は、通常、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリエチレン、クライオヴァックM312のような不活性の同時押出し多層プラスチック、Eastman Ecelolエラストマ、又は他の同等の可撓性で不活性のプラスチックシート材料からなっている。流体エンクロージャ604は、通常、袋(使い捨てであってよい)のようなエンクロージャ又は他のドーナツ形のエンクロージャからなっており、このドーナツ形のエンクロージャは、可撓性プラスチック材料のシートからなる少なくとも1つの壁部又は側部を有しており、その外面は、膜411の上/外面に面する。

【0117】流体エンクロージャ604は、通常、達心力又は重力/沈降によって互いに他方から分離されるべき、水溶液及び生物細胞集合体のような、2つ以上の流体で充填されている。これらの目的のため、在來の流体流れ管(例えば少なくとも約0.10インチの直径を有する)を比較的滑らかに流れることができる細胞集合体は、流体又は液体材料と見なされる。

【0118】2つ以上の流体材料が流体エンクロージャ604内に入力され即ち配置される場合、各流体材料は、異なる密度を有している。最も好適に、流体エンクロージャ604内に入力され即ち配置されるいずれかの材料及び全ての材料の密度は、圧出空間即ちチャンバ420(図21～図25)内への入力のために選択される圧出用流体の密度よりも小さくなるよう選択される。

【0119】圧出用流体の密度は、エンクロージャ604内に配置される材料の各々の密度より大きくなるよう好適に選択され、もって、チャック又はロータ408が回転すると、図24及び図25に最も良く示されているように、圧出用流体は、達心力の下でチャンバ421の最も外側の円周へ優先的に移動しよう。ここで、図24では、第1の選択された体積の圧出用流体が、空間/エンクロージャ420内へ給送されており、そして、図25では、より大きい第2の体積の圧出用流体が、空間/エンクロージャ420内へ給送されている。図24及び図25は、圧出用流体の体積がエンクロージャ420内で増加させられるにつれ、チャック又はロータ408の回転の間中、可撓性の膜411は、可撓性のエンクロージャ604の最も外側の周縁部から半径方向内方に伸張/拡張し、これにより、エンクロージャ604は、半径方向内方に圧縮され、流体が、最小の密度から最大の密度へと、流体材料の密度に応じて、順次、出口ポート470を通してエンクロージャ604から流出せられる。

【0120】通常の処理サイクルにおいては、開始時には、膜411は、図13に示されているように、吸引圧力下で膜411が処理チャンバ421の湾曲した内面に周辺に隣接して保持されるところの位置に、配置される。空間426(図13)と等しい充填容量を有する処理

な処理材料を含む水溶液中に配置されている生物細胞を含んでいる流体で充填されている。充填されたエンクロージャ 604 は、空間 426 (図 18) に置かれると共に、エンクロージャ 604 は、チャック又はロータ 408 に丁番で取着されているカバーボード又はドア 415 (図 19～図 23) により、空間 426 内に保持され又は固定される。エンクロージャ 604 (図 19) の少なくとも下部側 472 は、可搬性のシート材料からなっている。図 23 に示されているように、エンクロージャ 604 の可搬性の下部側 472 が、膜 411 と表面接触すべく、面し及び/又は外面を形成するようにして、エンクロージャ 604 は、空間 426 内に位置させられる。次に、圧出用流体が、源 425 (図 22 及び図 26) から軸方向流路 416 内へ制御可能に給送され、流路空間 475 へと上方に流れ、次いで、溝 410 を通り、密封された空間 420 (図 22) 内へ流れ。圧出用流体を空間 420 内へ給送している間中、チャック/ロータ 408 は、通常、駆動可能に回転させられ、圧出用流体は、達心力の下で、密封された空間 420 の最も外側の円周体積へと移動し (図 24)、そして、膜 411 は、半径方向内方に伸張/拡張し、(図 25 に示されているように) 半径方向内方に拡張し続ける。容易に想像され得るように、圧出用流体の体積が空間 420 内で増加するにつれ (図 24 及び図 25)、袋又はエンクロージャ 604 は、圧縮され、そして、袋/エンクロージャ 604 内に収容されている流体は、半径方向内方に押されられ、エンクロージャ 604 の内部空間に密封可能に接続されており且つその内部空間と連通している出口流路 632 又は 636 から流出する。

【0121】重力のみに依存する別の実施形態においては、ロータ/チャック 408 は、圧出用流体の入力/給送中に必ずしも回転され得なくてよい。このような実施形態においては、圧出用流体が、密封された圧出空間 420 をチャンバ 421 の重力作用の底部から充填し、袋/エンクロージャ 604 を底部から上方に圧縮しつつ、空間 420 を底部から上方に拡張する。袋/エンクロージャ 604 内に配置される 2 つ以上の材料は異なる密度を有しているので、2 つ以上の材料は、重力の下で、(流体材料の密度に応じた) ある期間に亘って袋/エンクロージャ 604 内で互いに他方から分離しよう。材料が時間と共に分離すると、圧出用流体が、空間 420 内へ給送されると共に、重力で分離した材料は、最も小の密度から最大の密度へと、それらの密度に応じて、順次、出口流路 632、636 から押し出され得る。

【0122】圧出用流体は、好適に、回転する軸受シール 462 (図 26) への潤滑効果を有するように選択され且つ非腐食性で温度に粘稠でないよう選択される。最も好適に、圧出用流体は、約 40:60 と約 60:40 のとの間の比率、最も好ましくは約 50:50 (約 1.

テレングリコールとの混合物であり、この混合物は、生物学的流体への適用の大半において、生物学的流体の密度よりも大きい密度を有する。大部分の生物学的流体よりも大きい密度を有する圧出用流体の他の例は、グリセロール及びエチレングリコールジアセテートであるが、これらは、それほど好ましくない。安定な、非腐食性の、比較的粘稠でない流体であって、エンクロージャ 604 内に配置される各流体材料の密度よりも大きい密度を好適に有するものが、圧出用流体として使用され得る。

【0123】処理されるべき流体を受容するエンクロージャ 604 は、密封されたエンクロージャであり、この密封されたエンクロージャは、洗浄液又は防腐剤又は圧縮流体又は緩衝液又は生物細胞含有流体又は酵素含有流体のような流体の容易に選択可能な源に、密封可能に容易に取着可能な流体入力ポート 632、636 を好適に有している。このような入力流体の選択可能な源は、各々、マニホールド又は流体管理装置 (例えば、図 1 におけるモジュール 40 のサブアセンブリ又はサブシステム) に接続され得、そのマニホールド又は流体管理装置は、入力用に選択された流体をエンクロージャ 604 内へ送出すべく、プログラムされ得、さもなくば、容易に制御され得る。このようなマニホールド又は流体管理装置の出力ポートは、エンクロージャ 604 の入力ポート 632、636 に密封可能に容易に接続可能である。

【0124】図 18、図 28、図 29 及び図 30 に示されている実施形態においては、幾つかの流体連通ポート 632、636 が、設けられており、各ポートは、入力ポート及び出口/出力ポートの両方である。図示されて 30 いる特定の実施形態においては、一の流体連通ポート 632 が、生物細胞材料を入力し且つ出力するために利用され得ると共に、他のポート 636 は、処理流体 (例えば、緩衝液又は酵素含有水溶液) を入力/出力するため 33 に利用され得る。ポート 632、636 は、図 1 と関連して説明された流体管理装置に密封可能に接続され得、この流体管理装置においては、任意の所定の時期に、一のポート又は別のポート内への流れ、それからの流れ、又はそれを通過する流れを別々にすべく、一連の弁が、使用されている。エンクロージャ 604 の入力ポート/出力ポート 632、636 は、アセンブリを介して密封可能にエンクロージャ 604 の内部と連通していると共に、回転シール構成要素 630 (本体)、610 (上部シール)、620 (下部シール)、670 (ヘッダ・クリップ)、680 (ベース)、681 (プラグ) (図 28～図 30) を、袋/エンクロージャ 604 と共に、一体になるように締着しており、もって、エンクロージャ 604 の内部 426 への及びこの内部からの脱離が、密封された流体連通ポート 632、636 が、もたらされる (図 18)。図示されているように、別の流路

8及び図30)に設けられており、その流路634は、互いに他方に対して接合し且つ回転するシール構成要素610、620の下面612と上面622との間に及びそれらの周囲に、無菌ガスを投入するためのものである。

【0125】最も好適に、所定の組成を有する選択された処理流体と共にエンクロージャ604内へ生物細胞が投入される場合、生物細胞及び処理流体の量の比率は、2つ以上の処理サイクルの間で一定に維持される。即ち、生物細胞の2つの別個のアリコートが從わされる処理条件は、別個の処理サイクルの間で同一である。

【0126】容易に想像され得るように、特定の処理サイクルの開始時に処理エンクロージャ604内へ投入される流体の体積は、選択的に変化させられ得る。即ち、処理エンクロージャ604は、その容積の0~100%のいずれかまで充填され得、処理チャンバ421の残りの非占有容積は、適切な量の圧出用流体をエンクロージャ420内へ入力即ち給送することにより、選択的に充填される。最も好適に、処理エンクロージャ604の最大の容積又は容量は、チャンバ421の容積とはほぼ等しいか又はそれより僅かに小さい。上述のように、丁番式のドア415は、開位置と閉位置との間で回動可能であり490(図21)、図21~図23においては、ドア415は、閉位置で示されている。ドアが開けられるとき、袋のエンクロージャ604は、チャンバ421内へ挿入可能であり、そして、図21~図23に示されているように、ドアが閉じられるとき、袋/エンクロージャ604は、チャンバ421の容積内にしっかりと保持される。ばねで留めさせられている丁番492のようなら在来の手段により、ドアは、図21~図23に示されている閉位置にロックされ得る。ドアの下面494は、袋/エンクロージャ604をチャンバ421内に保持すると共に、袋/エンクロージャ604が結合するところの静止表面を提供し、これにより、空間420が例えば図24及び図25に開示して上述したようにして抜棄しつつあると、袋/エンクロージャ604は、この袋/エンクロージャ604の可撓性壁部上の可撓性の膜411によってもたらされる反対方向の圧力の下で、その静止表面に押しつけられる。ドア415の適切な代替構造は、例えば、ドア415の閉位置と同等の静止位置(図21~図23)へ摺動可能な板又はディスクからなり得る。

【0127】装置は、処理エンクロージャ604内に配置されている流体の温度を監視するセンサを含んでいい。好ましい実施形態においては、温度センサは、赤外線IR熱電対406(図19)を備えており、この赤外線IR熱電対は、袋/エンクロージャ604の上方に配置されているIR透明窓を通して発せられる約2μm~10μmの範囲内のIR放射を検出する。透明窓は、通常、フロヌムからかっており日々パリレンNのもの

ルの層で被覆されている。パリレンNの被覆は、透明窓を保護すべく使用されるが、それは、IR放射を多少吸収する。他の在來の温度センサも、使用され得る。

【0128】好ましい実施形態においては、IR熱電対(例えば、Exergen, Corp. (51 Water Street, Watertown, MA 02172)によって作られているIR t/c 03-J-80F/27C)は、検出されたIRエネルギーを積分して流体の温度を決定する。この温度は、透明窓と処理エンクロージャ604との間の局所的な気温又は周囲温度に対して補正される。その気温は、S1ダイオード温度センサである第2温度センサによって測定される。S1ダイオードからのデータは、IRデータを補正するのに使用される。

【0129】最も好適に、処理エンクロージャ604内に配置される流体の温度は、圧出チャンバ/空間420内へ入力される圧出用流体の温度を制御することによつて制御される。好適に、ポンプ502を介して、環状空間458(図26)内へ、そして流路416を通り、そして最終的にチャンバ空間420内へ給送される圧出用流体の源425(図21~図23及び図26)は、流体加熱及び/又は冷却装置506(図21~図23及び図26)に接続されており、その流体加熱及び/又は冷却装置は、加熱及び/又は冷却コントローラ504によって制御される。圧出用流体は、通常、リザーバを通して循環させられ、このリザーバ内で、流体は、制御アルゴリズムに応答して熱エネルギーを流体へ又は流体から熱エネルギーを伝達するある装置と熱接続する。これらの熱装置は、ペルチエ装置、電気抵抗浸漬ヒータ、空冷放熱器、若しくは他の同様の装置、又はこれらの中のタイプの熱伝達装置の組合せを含み得る。流路416及び溝410を移動する圧出用流体は、ロータ又はチャック408の表面及び膜401及び軸450、455と接触する。ロータ408及び軸450、455は、通常、金属(例えば、鋼鉄、銅、アルミ等)のような熱伝導性材料からなっており、従つて、それらが接触しているところの圧出用流体の温度へと容易に加熱又は冷却される。このため、圧出用流体の温度は、ロータ408、軸450、455を介し、そして袋/エンクロージャ604の可撓性の壁部がチャンバ421内で接触しているところの可撓性の膜411を通して、処理袋/エンクロージャ604内に配置されている流体に容易に伝達される。従つて、圧出用流体の外部源425の温度を制御することにより、内部のチャンバ421を含む処理システム全体の温度が、制御され得る。

【0130】センサ406によって監視されつつある流体の温度は、コントローラ504(図18、図21~図23及び図26)に接続されているプログラム又は回路508に入力され得る。プログラム又は回路508は、圧出用流体源425の温度を所定の期間に亘って所定の一定の温度コントローラ504の温度と比較する。

度コントローラを自動的に管理するサブルーチンを好適に含んでいる。プログラム 508 は、温度コントローラ 504 並びにヒータ及び／又はクーラー要素 506 の制御を管理すべく、センサ 406 から入力される温度情報信号を使用する所定のアルゴリズムを好適に含んでおり、もって、圧出用流体の外部源 425 の温度は、センサ 406 から入力される温度信号に応じて変化せられる。一の実施形態においては、圧出用流体 425 の加熱を単に停止し、これにより、積極的な冷却ではなくて熱の自己放射によって流体 425 が受動的に冷却することを可能にすることにより、源 425 の温度が、冷却され得る。

【0131】処理モジュール 60 は、遠心要素の運動構成要素と静止構成要素との間に生成されるシールである「回転シール」を含んでいる。シールは、処理が行われるところのシステムの内部であって、可能な限り微生物がない状態に好適に維持されるものと、非無菌環境であって、システムの動作の少なくとも一部の間、システムの外側の環境と連通しているものとの間の障壁として、作用する。回転シールは、細胞サンプル中に存在し得る微生物（例えばウイルス）の外部環境への分散をも防止する。

【0132】回転シールは、上部要素と下部要素とを備えており、一方の要素は、細胞処理システムの動作の少なくとも一部の間、回転する。回転シールは、細胞及び／又は細胞要素並びに処理材料が処理中にそこを通すことが意図されているところの軸方向の開口を囲んでいる。

【0133】再び図 21 を参照するに、遠心パケットの頂部から、第 1 ポート 632、ヘッド・シールド頂部 660 並びにヘッド・シールド底部 650 が、突出している。回転シール装置は、ベース 680 から突出しているマウント 886 によってチャックに装着されている。マウントは、チャックに固定されている対向突起部と接合しており、これにより、チャックの回転力が、回転シール装置の下側部分とベース 680 が装着されるところの処理容器とに伝達される。

【0134】上述のように、図 29 は、組み立てられた回転シール装置を示している。ヘッド・シールド・アセンブリは、シールド頂部 660、シールド底部 650、及びシールド・クランプ 670 で構成されている。シールド・クランプは、内方に向けられているフランジ 672 を含んでおり、このフランジは、シールド底部における反対方向に向けられているフランジと重なる。代替実施形態においては、シールド・クランプは、シールド底部よりも小さい直径を有し得ると共に、シールド底部の内方に向けられているフランジと重なるべく、外方に向けられているフランジを有し得る。シールド・クランプは、ベース 680 上に装着され、このベースは、処理容

器 680 は、フランジ 682 を含んでおり、このフランジは、外方に向けられている凸部 684 を含んでいる。シールド・クランプがベースに装着されると、凸部 684 は、シールド・クランプの内面における凹部 674 に嵌まり、これにより、ヘッド・シールド・アセンブリは、一体となるよう保持されると共に、ばね 640 は、密封表面間を接触させるべく予荷重を与える。ポート 632、634 及び 638 は、回転シール装置を通して処理容器に向かう材料のための及び材料を回転シール装置の内側部分に供給するための入口及び出口として、含まれている。これらは、詳細に後述される。

【0135】図 30～図 33 を参照するに、回転シールは、上部密封部材 610 と下部密封部材 620 を備えている。図 31 に示されているように、一体となるよう組み合わせられると、密封部材の接触が、複数の環状シールを生成する。第 1 シール 700 が、密封表面 612 及び 622 の間に形成されると共に、第 2 シール 702 が、密封表面 613 及び 622 の間に形成される。図 31、図 32 及び図 34 に示されているように、上部密封部材 610 の密封表面は、溝 618 を閉むランドとして、2 つの密封表面 612 及び 613 に形成されている。溝は、同心のシール 700、702 間の環状空間 710 の上部境界を形成している。溝は、所望により、上部密封部材から切削され得又はその上部密封部材内に削り出される。

【0136】図 30～図 33 に示されている実施形態においては、下部密封部材 620 の密封表面は、ランド及び溝としては形成されておらず、むしろ、密封表面 622 は、密封表面 612 及び 613 との組み合わせで複数の同心のシールを形成していると共に、溝 618 との組み合わせで環状空間を形成している。回転シールの代替構成においては、下部密封部材が、ランド及び溝の形態を含み得ると共に、上部密封部材が、平面であり得る。更に別の実施形態においては、上部密封部材及び下部密封部材の両方が、ランド及び溝を含み得る。密封表面は、好適に平面であるが、回転シールの静止部材と回転部材との間に繊り嵌めが達成できれば、他の幾何学的形状も、用いられる。

【0137】上部密封部材 610 及び下部密封部材 620 は、また、各々、軸方向の開口 619 及び 629 をそれぞれ形成している。密封部材を軸方向に整合させ組み立てると、軸方向の開口、第 1 シール、環状空間、及び第 2 シールが、互いに他方に対して同心円的に位置させられる。

【0138】環状空間 710 は、外部環境と連通し得ると共に、流路 616 を通して好適に気体連通している。流路は、二重密封部材 610、620 のうちのいずれかで形成され得る。好ましい実施形態においては、環状空間 710 は、無菌チャンバを構成している。追加の環状空

装置に含まれ得る。

【0139】図29～図33に示されている回転シール装置は、また、ポート632、634及び636を有する本体630を含んでおり、これらのポートは、回転シール装置が接着されるところの処理容器内へ入り且つこの処理容器から出していく材料用の入口及び／又は出口として機能する。第1ポート632は、回転シール装置の軸方向の開口を横切り、プラグ690で封締する。第1ポートは、処理されるべき細胞用の処理容器内の入口として好適に機能する。第1ポートは、付加的に、処理ステップの実行に伴う処理された細胞用の出口として機能する。当業者には理解されるであろうように、第1ポートは、多数の管、流体取扱マニホールド、弁等に接続され得る。

【0140】流体ポート636は、環状空間638と流体連通しており、その環状空間は、第1ポートの外側と、上部密封部材610、下部密封部材620、ベース680及びプラグ690の軸方向開口619、629、689、699の壁部とにより、境界を定められている。流体ポート636は、下の方で環状空間に接続している。ある実施形態においては、洗浄液、緩衝液、酵素等のような処理材料の処理容器内への移動用に、流体ポート636及び環状空間638が、使用される。流体ポート636及び環状空間638は、廃棄材料の処理容器からの移動用にも使用される。この出口機能は、温度調整機能の役割をも果たす。回転シール装置の密封部材が互いに前方に対して回転するにつれ、室温よりも高い回転シール装置の局部的な摩擦熱発生が、起こる。室温又は室温より低い温度の廃棄材料の、環状空間638及び流体ポート636を通しての処理容器からの移動は、第1ポート632と接触し、これにより、第1ポートの温度を低下させる。冷却された第1ポートは、処理された細胞の、第1ポートを通しての処理容器からの移動時に、冷却されていないポートなら行うであろうところの細胞の加熱を、行わない。当業者には理解されるであろうように、第1ポートと同様、流体ポートも、多数の管、流体取扱マニホールド、弁等に接続され得る。

【0141】気体ポート634は、同心円的に隔壁されているシール700、702間の環状空間710と気体連通している。気体ポートは、無菌空気（又は他の気体）を供給して環状空間710を加圧するための入口として好適に機能する。当業者には理解されるであろうように、気体ポートは、気体の無菌供給をもたらすための、多数の管、フィルタ、弁等に接続され得る。

【0142】ベース680及びプラグ690は、図31に示されているように、一体となるように収容している。所望により、1つの一体ベース／プラグ組合体も、使用され得よう。ベース680は、下部シール部材620用のマウントとして機能すると、フランジ682

マウントとして機能する。ベースは、処理容器に上に装着され、もって、第1ポート632及び流体ポート636の、処理容器の内部との流体連通が、もたらされる。複数のマウント686が、処理容器の密封された部分を通じ得ると共に、遠心機のチャック上に装着され得、もって、遠心機チャックの回転が、ベース、処理容器、及び回転シール装置の下部シール部材に伝達される。処理容器に回転をもたらすための他の手段であって、回転シール装置及び処理容器を遠心機に固定するものは、当業者には良く知られている。

【0143】ばね640が、図30～図33に示されており、弓形の側部を有する中空でほぼ円筒形の弾性部材からなっている。ばねは、ヘッダ・シールド頂部660と本体630との間に配置される。図示されているように、ばねは、その上端部及び下端部にフランジ642、644を設けられている。下部フランジ644は、本体に形成されている環状凹部631内に嵌入する。上部フランジ642は、ヘッダ・シールド頂部と嵌合する。ヘッダ・シールド・クランプをベースにスナップ保合させることによって回転シール装置を組み立てると、ばねは、第1位置から第2位置へと撓まされ、これは、接触力の「予荷重」をシール部材に供給する。回転シール装置が遠心機内に閉じ込められると、ばねは、より大きくな撓みの第3位置に撓まされ得、これは、増大させられた接触力をシール部材に供給し、これにより、高められたシールが、生成される。

【0144】コイルばねとは異なり、円筒ばねは、広範囲の圧縮に亘って一定の偏荷力を提供する。ばねは、撓み又は圧縮の軸を表す高さh、撓んでない位置又は撓んだ位置におけるばねの直径を表す幅w、厚さt及び弧aを有する。高さは、ばねが第1位置から圧縮されると、h<sub>1</sub>からh<sub>2</sub>へと減少する。同様に、ばねの幅は、圧縮時にw<sub>1</sub>からw<sub>2</sub>へと増加する。ばねは、少なくとも10%、好適に少なくとも20%、より好適に少なくとも30%、最も好適に少なくとも50%の△h<sub>1</sub>に亘って一定の偏荷力を提供する。更に、ばねは、少なくとも1%、好適に少なくとも2%、より好適に少なくとも5%、最も好適に少なくとも10%の△w<sub>1</sub>に亘って一定の偏荷力を提供する。偏荷力が一定であるところの圧縮の範囲は、△h<sub>1</sub> : △w<sub>1</sub>の比によっても表され得、ここで、ばねは、対応する△h<sub>1</sub>に対して比較的大きい△w<sub>1</sub>を経験する。ばねの厚さt<sub>1</sub>は、ばねの圧縮時に円筒形の側部が撓むのを防げるほど大き過ぎてはならない。厚さ及び弧aの範囲は、正しい撓み供給するのに有用であろう。これらの範囲は、当業者によって日常の実験で容易に決定され得ると共に、ばねの製造に選択された具体的な弾性材料に依存し得る。適切な厚さ及び弧aは、h<sub>1</sub>、t<sub>1</sub>及びa<sub>1</sub>が撓んだ位置又は撓んでない位置で測定された際の、h<sub>2</sub> : t<sub>2</sub>及びh<sub>2</sub> : a<sub>2</sub>の比によって表現され得る。

して実証され得、これにより、従来技術の回転シール装置よりも、より長い貯蔵寿命を有する製品を製造し得る。第1シール部から内側のシールの周りに円周方向に設けられている第2環状シールは、シールの保全性を更に保護する。シール及び処理容器の内部の無菌性を更に促進すべく、環状空間710は、無菌空気で充填され得、そして、更に、環状空間内の無菌空気がヘッダ・シールドによって形成されている周囲のチャンバ内の圧力よりも高い圧力であるように、圧力差が、生成されてもよい。従って、流体力学的な複雑な流れパターンは、無菌の内部から回転シールの外部の空間に向けて方向付けられ得る。更に、ヘッダ・シールドによって形成されているチャンバは、環状空間710における圧力よりも低いが、周囲圧力よりも高い圧力にある無菌空気の安定した供給をもたらされ得る。次第に変化する圧力にある2つの周囲の無菌チャンバからなる、その「二重冗長性」は、医薬品の無菌充填用のクリーン・ルームの設計に使用されているものと理論的に類似している。

【0146】環状空間710は、気体又は液体で充填され得、好適に、気体又は液体は、実質的に無菌である。これにより、閉じられた空間は、細胞処理システムの内部へ入り又はその内部から出ていく微生物又は他の粒状物質に対する障壁を生成する。気体又は液体は、上部要素と下部要素とを通る流路又はそれらの間の流路を介して、閉じられた空間内へ導入される。例えば、図31を参照すると、空気は、無菌性を確保をすべく0.2ミクロンのフィルタを通して給送され、次いで、気体ポート634を通して流路616へ、そして環状空間710内へと給送される。任意に、内部シール700と第1ポート632との間に形成されている環状空間638は、例えば環状空間638が試薬を処理容器604内へ及ぶ無菌を処理容器から離れていない場合には、加圧され得る。好適に、環状空間710は、大気圧よりも確かに高い圧力にある無菌空気で加圧される。例えば、密封部材の密封機能を高めるべく環状空間内に加圧環境をもたらすのに約0.25PSIの空気圧で十分であるということが、決定されている。当業者は明白であろうように、他の圧力及び気体も、同様の態様で使用され得る。代替実施形態においては、真空ポンプ又は圧力差を生成する他の装置によって外部及び/又は内部（例えば、それぞれ、ヘッダ・シールドの内側の空間及び/又は環状空間638）を排氣することにより、環状空間が、回転シール装置の外部及び内部に対して加圧され得る。

【0147】ある実施形態においては、大気圧に対して確かに正のレベル（例えば0.25PSI）までタンク圧を低下させるべく精密な圧力調整弁を使用している加圧タンクから、無菌空気が、供給され得る。細胞処理システムの内部で望ましくない圧力レベルが生じたなら

く、コンピュータ・ソフトウェアで制御される「監視回路」が、環状空間710と連絡した状態で配置され得る。更に、圧力モニタによって検出可能な、環状空間内の圧力における変化は、密封要素のうちの1つが破壊されており及び/又は環状空間の障壁機能が破壊されているということを、システム・オペレーターに警告し得る。

【0148】第1シール部材及び第2シール部材の両方を囲んでいるヘッダ・シールド・アセンブリ（シールド頂部、シールド底部、及びシールド・クランプ）により、第2の冗長無菌チャンバが、生成され得る。シール間の環状空間の圧力よりも低いが、取り囲んでいる周囲の状態よりも高い圧力にある無菌空気が、そのチャンバに供給され得る。空気は、より高い圧力のエリアからより低い圧力のエリアへ流れれる。従って、無菌空気の流れは、シールの内側から外向きの方向に方向付けられ得る。このため、その流れベクトルにより、微生物汚染の可能性は、シールの無菌内部からは一掃され得る。

【0149】シールド底部及びシールド・クランプの対向しているフランジ672、652の精密許容差の間に、蛇行シール676が、形成されている。蛇行シールは、フランジの表面間に剪断力を生成し得、この剪断力は、シールドの外側からの粒状物質が、シールド、従つて、シール・アセンブリに入るのを防止する。概して、蛇行シールは、回転シール装置の外側の汚染物質に対する、シールではないにしても、物理的な障壁として作用する。

【0150】追加の実施形態においては、回転シール装置が、2つの同心円状のリップ・シール又は2つの同心円状のパレル・シールで形成され得る。環状空間710に類似した環状空間が、リップ・シール又はパレル・シール間にある。環状空間は、気体又は液体（例えば無菌加圧空気）の源と連通している。追加のシール・タイプが、当業者には知られるであろう。

【0151】動作時には、上部密封部材と下部密封部材との間にシールを生成すべくねじ締付によって正しく荷重を掛けられている、前もって組み立てられている装置として、回転シール装置は、供給される。回転シール装置は、例えば、マウント688によってそれを遠心機チャックに装着することにより、細胞処理システム遠心装置内に配置される。遠心装置を閉じると、第3位置へのねじの圧縮が、引き起こされ、これは、シールを予め接觸よりも密接に接触させ、回転の間、密接な接觸を維持する。ポート632、634及び636は、任意にコネクタを介して、適切な管の組に接続され、もって、細胞、処理材料、無菌空気等が、回転シール装置及び処理容器に供給される。遠心装置の回転時には、上部シール部材、本体、ヘッダ・シールド頂部及びヘッダ・シールド底部は、静止したままであり、且つ、下部密封部材、ベース（及び取着されている処理容器）及び

れつつ、回転する。

【0152】上部密封部材及び下部密封部材の密封表面は、当業者には周知の種々の材料で形成又は製造され得る。適切な材料は、セラミック、炭素フェノール樹脂、グラファイト及びグラファイト誘導体、ナイロン、デルリン、テフロン、ルロンのような減摩性プラスチック材料、青銅及びその合金、ステンレス鋼、カーボンナイトライド等を含む。密封部材は、單一片として、又は密封部材の別体の密封部分及び支持部分として製造され得る。密封部材は、例えば、射出成形又は他の製造方法によって製造され得、その後、密封表面が、平坦にされ（例えば研削仕上又はラップ仕上により）且つ研磨される。このようにして処理された密封部材は、接触させられるも液体の通過を本質的に防止する、密封表面を有している。好ましい材料は、セラミック及び炭素フェノール樹脂配合物を含む。好ましい実施形態においては、上部密封要素及び下部密封要素は、ラップ仕上げされ且つ研磨されているセラミックで形成されている。

【0153】装置の他の部品は、医療装置用としてFDAによって好適に承認されている、種々のポリマー材料で構成されている。ヘッダ・シールド頂部660、ヘッダ・シールド底部650及びヘッダ・シールド・クランプ670は、耐衝撃性ポリスチレン(HIPS)で好適に構成されるが、当業者には周知の、多少の弾性を有する硬質プラスチックも、使用され得る。本体630及びベース680は、良好な強度及び安定性を提供するポリカーボネートで好適に構成される。他の同様の材料も、使用され得る。

【0154】ばね640は、弾性材料で構成され、好ましくは、熱硬化性シリコン又は液体射出成形シリコンのようなジルローメータで中程度のシリコン材料で構成される。ばねには、種々のゴム材料、好ましくは医療装置用としてFDAによって承認されている材料が、使用され得る。

【0155】本発明は、赤血球、血小板、リンパ球、顆粒球、单核球、及び幹細胞（例えば末梢血、骨髄、又は臍帯血からの）の採取及び／又は洗浄を含む、種々の細胞処理手順及び細胞要素処理手順に、並びにウイルスの不活性化のような他の方法に、使用され得る。好ましい実施形態においては、細胞処理システムは、血液量を酵素的に変換する方法に使用され得る。装置の回転シール部の他の利用法が、当業者に知られよう。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】対話式細胞処理システムの斜視図である。

【図2】対話式細胞処理システムの動作を表す概念的流図である。

【図3】図1の対話式細胞処理システムのブロック図である。

【図4】赤血球を酵素変換するプロセスの流れ図を示

【図4A】赤血球を酵素変換するプロセスの流れ図を示している。

【図5】図1の細胞処理システムで使用される光学式センサの斜視図である。

【図6A】図5の光学式センサで使用される要素の概略図である。

【図6B】図5の光学式センサで使用される要素の概略図である。

【図6C】図5の光学式センサで使用される要素の概略図である。

【図6D】図5の光学式センサで使用される要素の概略図である。

【図7】図5の光学式センサの細分図を含んでいる、流体分配モジュールの斜視図である。

【図8】図5の光学式センサの別の図を備えている、図7の流体分配モジュールの部分分解図である。

【図9】図8のポンプアセンブリ、ハウジング、流体分配マニホールド、コネクタ及びばねノブを示している、図6の流体分配モジュールの更なる分解組立図である。

【図10】図7～図9の分配マニホールドの正面図、並びにポンプ及びフィルタの斜視図である。

【図10A】図10の分配マニホールド及びフィルタの分解図である。

【図11】図7～図10の分配マニホールド及びコネクタの分解図である。

【図12】図11の分配マニホールドの前板の背面図である。

【図13】図11の分配マニホールドの横の背面図である。

【図14】14-14線に沿う、図10の断面図である。

【図15】図7～図9のコネクタの正面図である。

【図16】図7～図9のコネクタの平面図である。

【図17】管によって図15及び図16のコネクタに接続されている多区画パッケージの斜視図である。

【図18】図1のシステムの左側斜視図である。

【図19】可搬性の容器内に配置される選択された流体材料の圧出に使用されるサブアセンブリの構成要素の等角分解図である。

【図20】図19に示されている構成要素のうちのある構成要素の等角分解図である。

【図21】チャック408における流体流溝410のうちの1つと交差しない一平面に沿う、図19に示されている圧出システム・サブアセンブリのある構成要素の側面図である。

【図22】チャック408における流体流溝410のうちの1つと交差する平面に沿う、図19に示されている圧出システム・サブアセンブリのある構成要素の別の側面図である。

0 8 のボウル形分離室又はドーナツ形分離チャンバ 4 2  
1 の溝曲した表面に沿って位置させられる可撓性の腰構成要素 4 1 1 を示す、図 2 2 の概略側断面図である。

【図 2 4】通常の処理サイクルのその後の段階で圧出用流体で部分的に充填された圧出用流体チャンバ 4 2 0 を示す、図 2 3 の一部の拡大側断面図である。

【図 2 5】図 2 4 で充填されたよりも大きい程度／体積まで充填された圧出用流体チャンバ 4 2 を示す、通常の処理サイクルの更に後の段階における図 2 4 の図である。

【図 2 6】追加の構成要素であって、この構成要素により、回転可能な状態で駆動される中心駆動軸を通し圧出用流体が給送源から入力させられるものを示している、図 1 8 ~ 図 2 5 の圧出システム・サブアセンブリの別の概略側断面図である。

【図 2 7】組み立てられた形態における図 1 9 の構成要素の等角図である。

【図 2 8】圧出システムに関連して使用される回転シールの分解等角図である。

【図 2 9】組み立てられた形態における図 2 8 の構成要素の等角図である。

【図 3 0】図 2 8 の回転シール構成要素の分解側断面図である。

\* 【図 3 1】回転シール装置の断面図である。

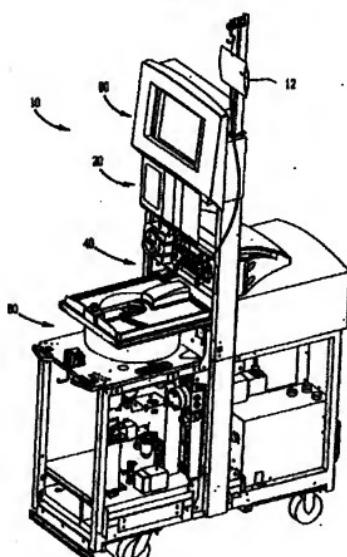
【図 3 2】回転シール装置及び処理容器の分解上斜視図である。

【図 3 3】回転シール装置の分解下斜視図である。

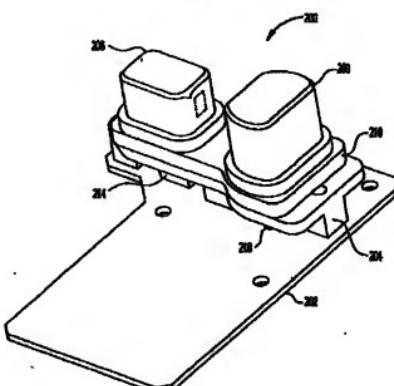
【符号の説明】

- 1 0 対話式細胞処理システム
- 1 2 細胞モジュール
- 2 0 供給モジュール
- 4 0 流体分配モジュール
- 1 0 6 0 処理モジュール
- 7 0 採集モジュール
- 8 0 制御モジュール
- 2 0 0 光学式センサ
- 2 0 6 光源カバー
- 2 0 8 検出器カバー
- 2 1 2 2色発光ダイオード
- 2 1 6 シリコン・ダイオード検出器
- 2 2 5 エレクトロニクス
- 2 3 0 局部コントローラ
- 2 5 6 分配マニホールド
- 2 9 4 発光器
- 2 9 6 検出器
- \* 3 4 8 キュベット

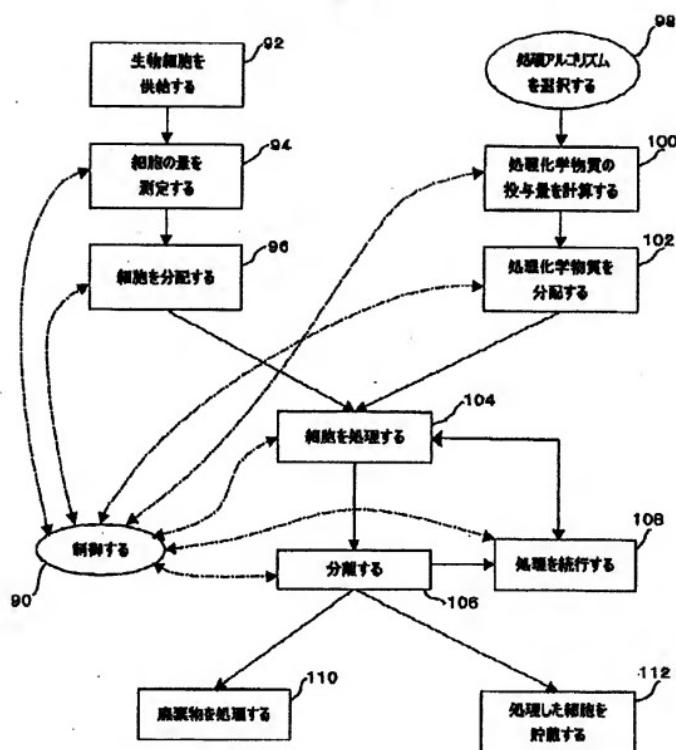
【図 1】



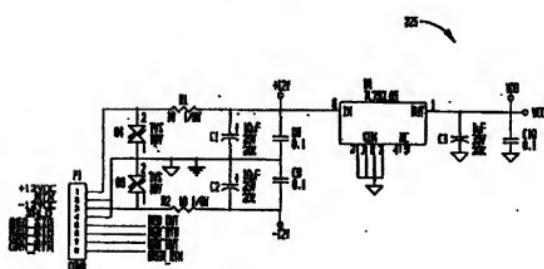
【図 5】



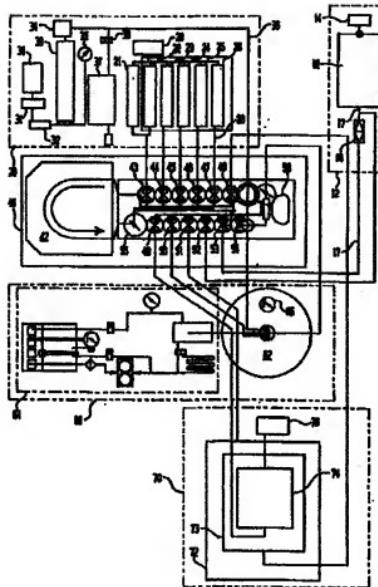
【図2】



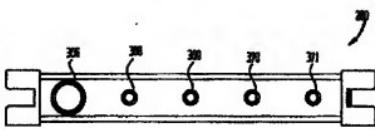
【図6A】



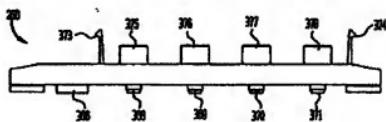
【図3】



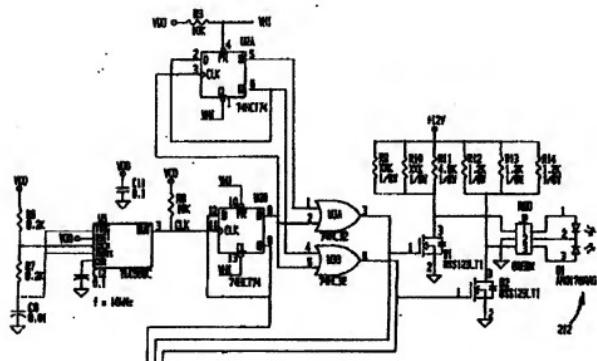
【図15】



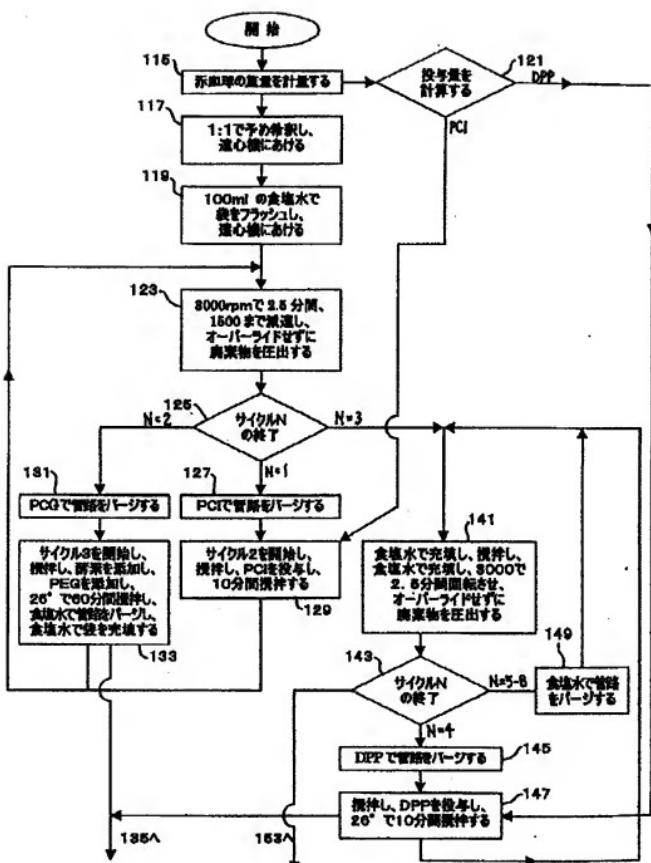
【図16】



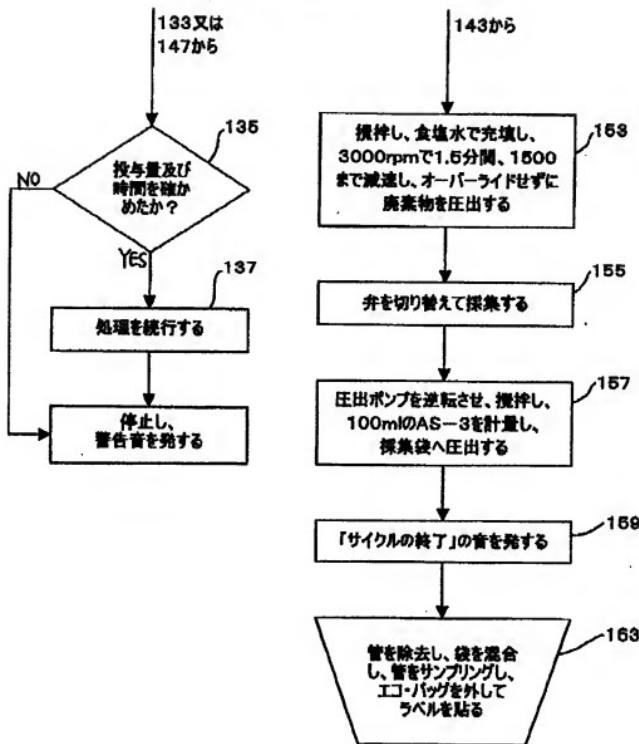
【図6B】



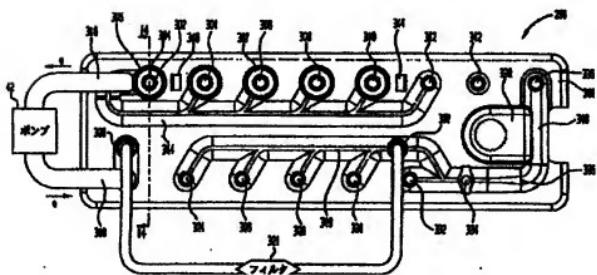
【図4】



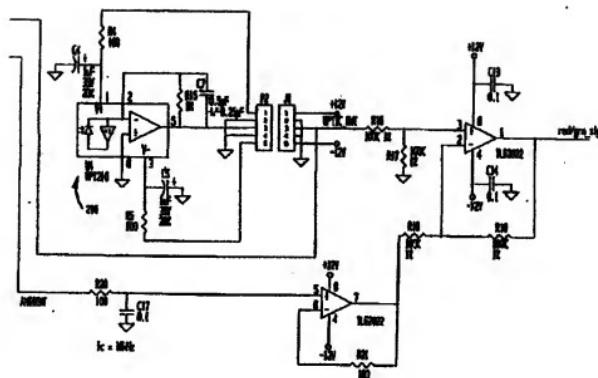
[图4A]



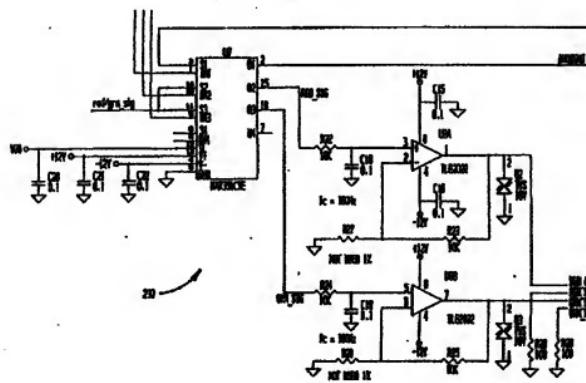
[图101]



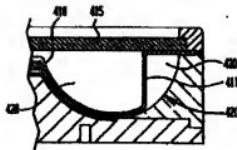
【図6C】



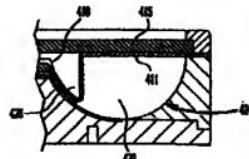
【図6D】



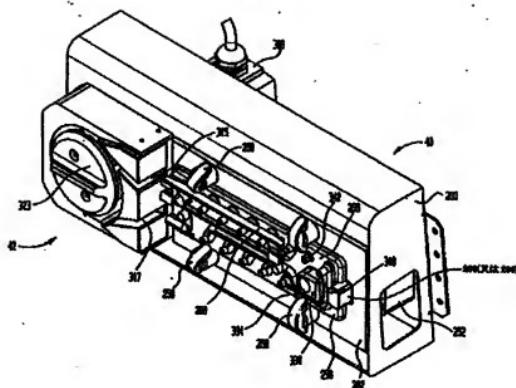
【図24】



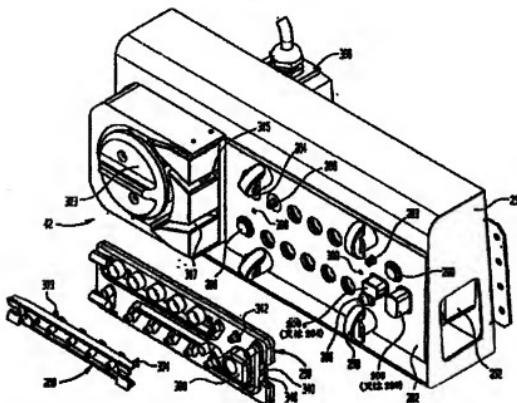
【図25】



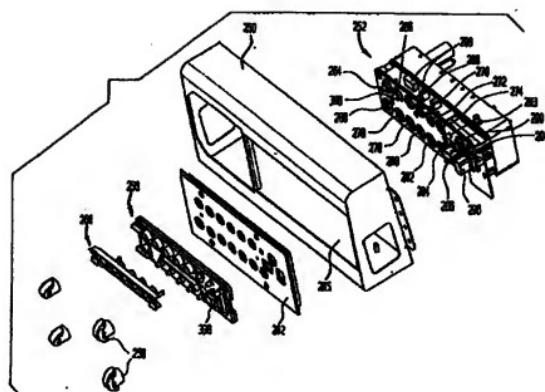
【図7】



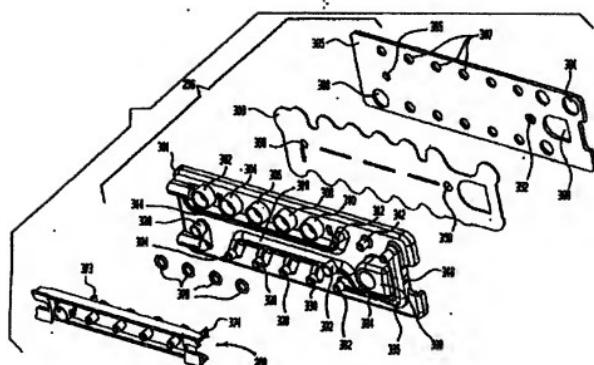
【図8】



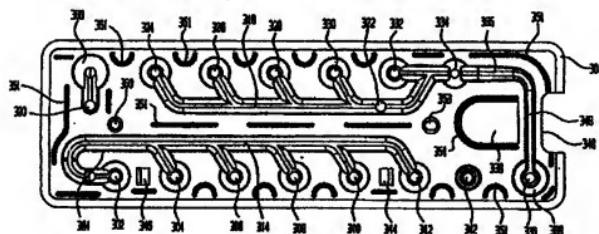
【図9】



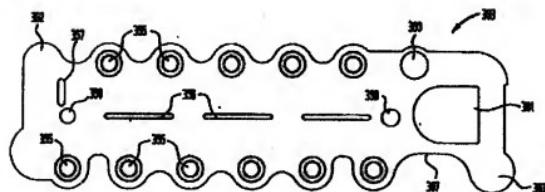
[図11]



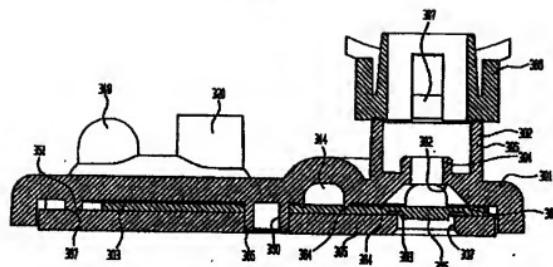
[图1-2]



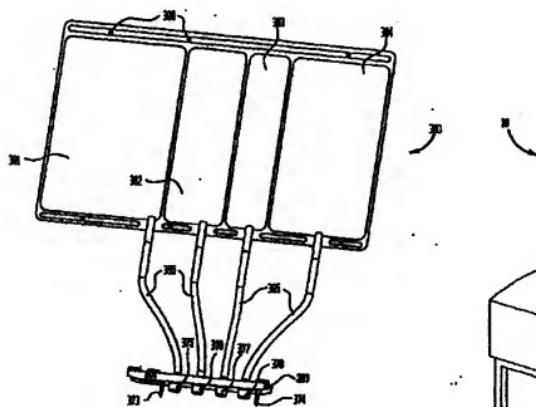
[图 1-3]



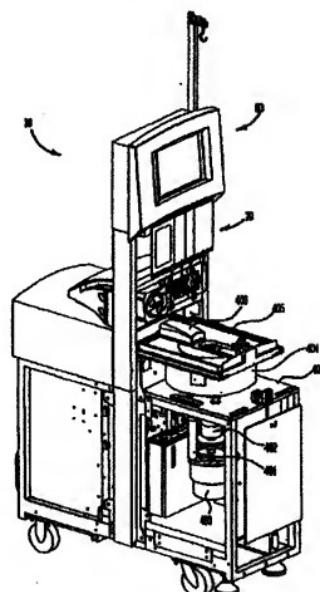
【図14】



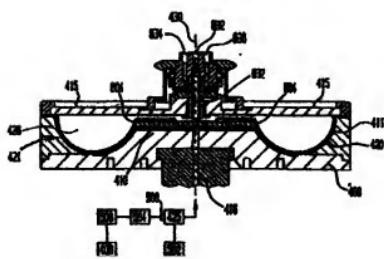
【図17】



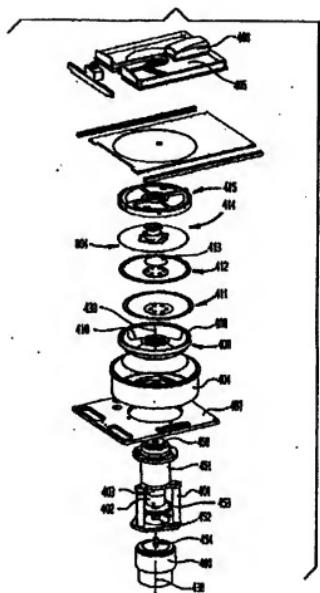
【図18】



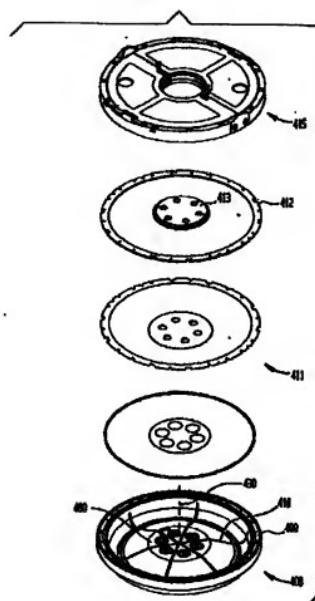
【図23】



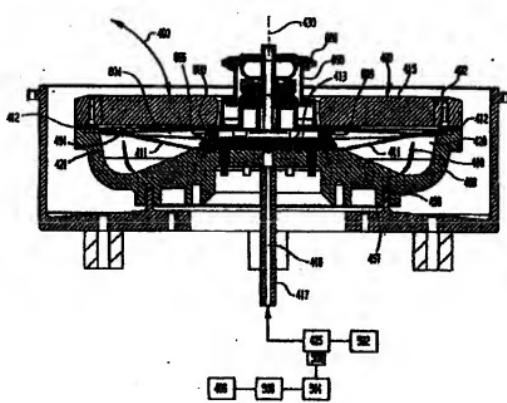
【図19】



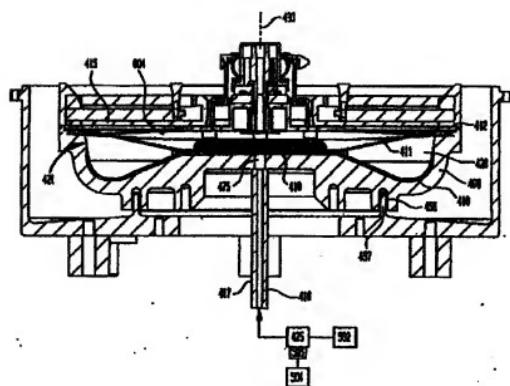
[圖 20]



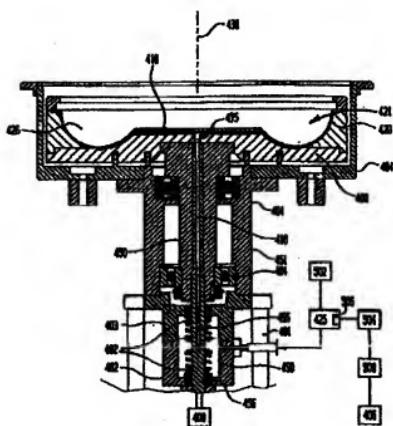
[図21]



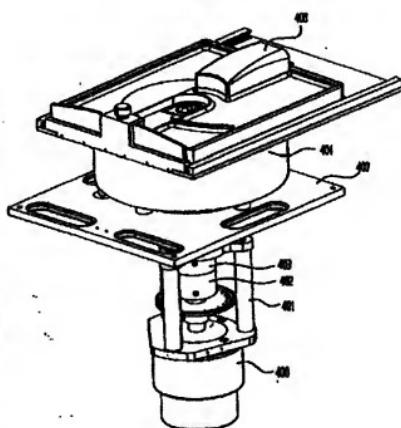
【図22】



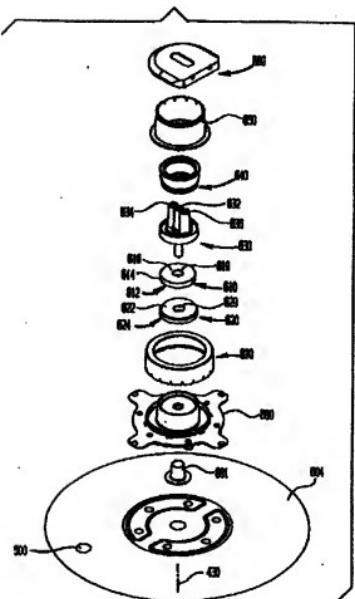
【図26】



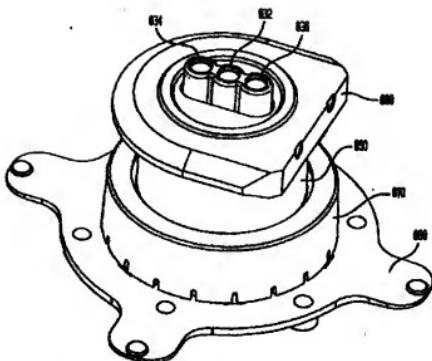
【図27】



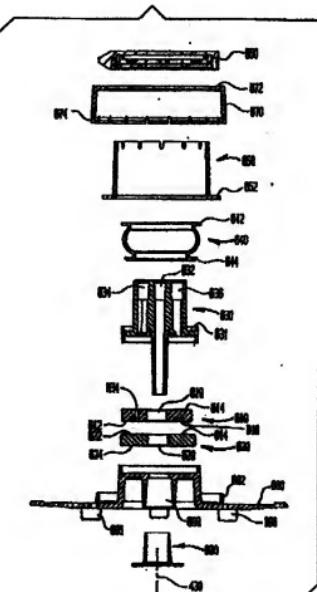
【図28】



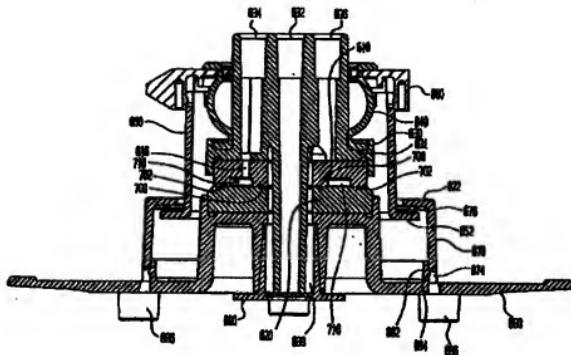
【図29】



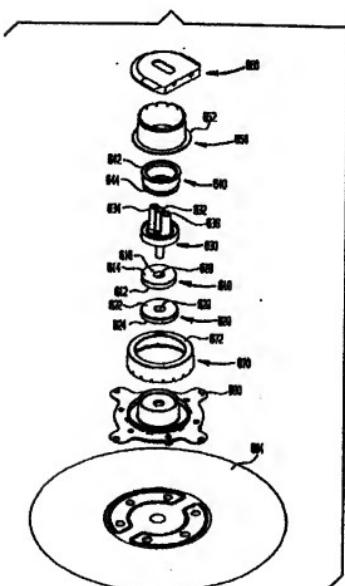
【図30】



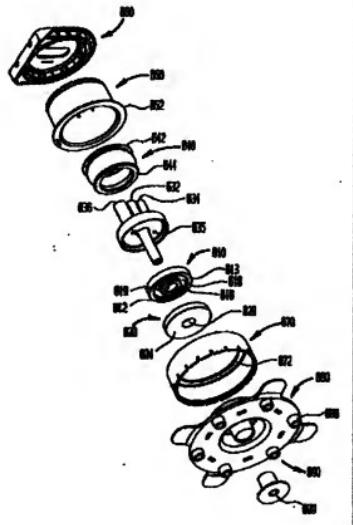
[図31]



[図32]



[図33]



## フロントページの焼き

(61) Int. Cl.<sup>7</sup>  
G 0 1 N 21/03  
33/48

F I  
G 0 1 N 21/03  
33/48

マークド (参考)

Z

P

- (72) 発明者 バリー, ドナルド  
アメリカ合衆国. 02062 マサチューセッツ, ノーウッド, レイルロード アヴェニュー 379
- (72) 発明者 エドワーズ, ブルース, エッチ.  
アメリカ合衆国. 01752 マサチューセッツ, マールボロ, ロバート ロード 156
- (72) 発明者 フェネリイ, ジェレミイ  
アメリカ合衆国. 01721 マサチューセッツ, アッシュランド, ホーマー アヴェニュー 97

- (72) 発明者 オブライエン, ジョン, ピー.  
アメリカ合衆国. 02136 マサチューセッツ, ブрайトン, エルミラ ストリート ナンバー 2 74
- (72) 発明者 サッコ, ヴィクター, ジュニア  
アメリカ合衆国. 02151 マサチューセッツ, リヴィア, オーシャン アヴェニュー ナンバー 206 376
- (72) 発明者 マーティン, ロイ, イー., ザ サード  
アメリカ合衆国. 01609 マサチューセッツ, ウォーセスター, ドーヴァー ストリート 46
- (72) 発明者 サスター, マーク  
アメリカ合衆国. 02193 マサチューセッツ, ウエストン, ハイランド ストリート 208